

**Entwicklung und Stand der Kryochirurgie
sowie ihre Anwendbarkeit
in der Gynäkologie**

Alois Beitinger

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554614_0047

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der
Universität München

Direktor: Professor Dr. J. Zander

Entwicklung und Stand der Kryochirurgie sowie ihre
Anwendbarkeit in der
Gynäkologie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Alois B e i t i n g e r

aus

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doz.Dr.K.J.Lohe
Mitberichterstatter:	Professor Dr.J.Zander
Dekan:	Professor Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juni 1977



Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.Doiz.Dr.med.K.J.
LCHE für die Anregung zu diesem Thema, sowie für sein
großes Interesse am Fortgang der Arbeit.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

- I Einleitung und Problemstellung
- II Werdegang der Kryochirurgie
- III Kryobiologische Grundlagen
- IV Kryochirurgie in verschiedenen Fachgebieten
 - 1. Dermatologie
 - 2. Ophthalmologie
 - 3. Otorhinolaryngologie
 - 4. Urologie
 - 5. Neurologie
 - 6. Gynäkologie
 - a) Literaturübersicht
 - b) Methodiken
 - c) Indikationen
- V Kryotherapeutische Ergebnisse an der Cervix uteri
 - 1. Morphologie
 - 2. Heilungsrate
 - 3. Komplikationen
- VI Diskussion
- VII Zusammenfassung
- VIII Schrifttum
- IX Lebenslauf

I EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die zerstörende Wirkung von extremer Kälte auf lebendes Gewebe ist seit dem Altertum bekannt. Aber erst seit COOPER 1961 die technischen Voraussetzungen zur Anwendung flüssigen Stickstoffes in der Medizin verbesserte (40), fand die Kryochirurgie zunehmend Verbreitung in den verschiedenen Fachgebieten.

Unter Kryochirurgie versteht man die gezielte und umschriebene Zerstörung lebenden Gewebes durch rasches Einfrieren auf Temperaturen von -20 bis -196° Celsius. Die Vorzüge der Kryochirurgie liegen nach COOPER (45) in der Schnelligkeit, Einfachheit, Sicherheit, Reproduzierbarkeit und Vielseitigkeit der Methode, sowie in der scharfen Abgrenzung des gefrorenen Gewebes, der Blutstillung, der Schmerzfreiheit und der geringen Narbenbildung. In der Gynäkologie umfaßt das Hauptanwendungsgebiet gutartige Portioveränderungen. Über die Palliativbehandlung von ausgedehnten Vulva-, Vagina- und Zervixkarzinomen zur Verkleinerung des Tumors, Verminderung der Sekretabsonderung, Stillung von Blutungen, Beseitigung des Geruchs und vor allem zur Verminderung der Schmerzen liegen Berichte vor (22, 24, 25, 44, 51, 161, 173).

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über bisherige Anwendungsgebiete und Indikationen der Kryochirurgie zu geben und über erste eigene Erfahrungen mit dieser Methode an der I. Univ.-Frauenklinik München zu berichten.

II WERDEGANG DER KRYOCHIRURGIE

Die ersten Berichte über eine lokale therapeutische Anwendung von Kälte in der Medizin gehen zurück auf ARNOTT (5). Er entwickelte 1851 in England spezielle Behälter und erreichte mit einer Mischung aus Eis und Salz Temperaturen bis -24° Celsius. Die gekühlte Behälteroberfläche preßte er gegen krebsbefallene Hautstellen in der Vorstellung, das Wachstum des Tumorgewebes zu stoppen.

Kryochirurgische Temperaturen im engeren Sinn konnte er noch nicht erreichen, da Luft erst 1877 von CAILLETET (27) in Frankreich verflüssigt wurde. 1883 erprobte OPENCHOWSKI (157) ein neues Gefriersystem am Gehirn von Hunden. Tiefe Temperaturen erhielt er durch rasche Evaporation von Äther. OPENCHOWSKI erreichte Fortschritte in der Gefriertechnik: er konnte die Grenzen des gefrorenen Gebietes voraussagen. Außerdem stellte er fest, daß bei der Kryochirurgie keine Hämorrhagien oder weitreichende Gewebsschäden auftreten.

In München wurde 1889 von der Gesellschaft für Lindes Eismaschinen eine Kälte-Versuch-Station errichtet (133). Im Mai 1895 wurde dort ein Apparat vorgeführt, in welchem erstmals größere Mengen von flüssiger Luft hergestellt werden konnten. Dies wurde erreicht durch Kombination des (schon im Jahre 1847 von W. SIEMENS angegeben) Gegenstromprinzipes mit dem von TOMSON und JOULE gefundenen Kühleffekt beim Ausströmen der Gase von höherem zu niedrigerem Druck (133).

Nachdem DEWAR (60) um die Jahrhundertwende die später nach ihm benannten vakuumisolierten Vorratsbehälter mit

Verspiegelung der Außenwände entwickelt hatte, fand flüssige Luft auch Verwendung in der Humanmedizin.

WHITE (212) entwickelte schon 1899 einen einfachen Sprayapparat für flüssige Luft. Er behandelte damit Dermatitis, Herpes zoster und Karbunkel. Etwa zur gleichen Zeit nahmen DETLEVSON (57) sowie UHLMANN (206) erste kryochirurgische Versuche mit durch Chloräthyl erzeugter Kälte bei Hauterkrankungen vor.

Außer flüssiger Luft und Chloräthyl gelangte auch Trockeneis als Kältemittel in der Medizin zur Anwendung. 1903 berichtete JULIUSBERG (110) über die Gefrierbehandlung mit festem Kohlendioxid bei Hautkrankheiten. 1934 entdeckte BIETTI (12) die Möglichkeiten der Kryotherapie für die Ophthalmologie. Ihm gelang es, durch Anwendung tiefer Temperaturen chorioretinale Adhäsionen zu erzeugen. Er verwandte Trockeneis bzw. eine Mischung aus Trockeneis und Azeton als Gefriermittel bei der Therapie und Prophylaxe von Netzhautablösungen.

HASS und TAYLOR (99) sowie CLASEN et al. (34) veröffentlichten 1948 bzw. 1953 die Ergebnisse ihrer Grundlagenforschungen über die lokale Gewebszerstörung durch flüssigen Stickstoff. Sie fanden, daß nach der Anwendung von flüssigem Stickstoff

1. die Demarkationslinie zwischen normalem und zerstörtem Gewebe scharf ist,
2. die Tiefe der Läsion von der Gefrierdauer und der Art des Gewebes abhängig ist, wobei insbesondere die Vaskularisation eine Rolle spielt,
3. die Effekte der Kälte reproduzierbar sind, und
4. 30 bis 60 Minuten nach der Kryotherapie ein mäßiges Ödem entsteht, das mehrere Stunden anhält.

Etwa zur gleichen Zeit berichtete auch ALLINGTON (1) von der Anwendung flüssigen Stickstoffs bei dermatologischen Erkrankungen.

Nach dieser mehr als hundertjährigen Entwicklungsperiode bekam die Kryochirurgie in den sechziger Jahren durch die Arbeiten von COOPER (39-47) einen großen Aufschwung. Durch ihn wurden die Instrumente verfeinert, die kryochirurgischen Techniken verbessert und das bestehende Verfahren vereinfacht. Von nun an verbreitete sich die Kryotherapie in fast allen Fächern der Medizin. KRAWICZ (122) untersuchte 1961 als einer der ersten die Möglichkeiten des neuen Systems von COOPER in der Ophthalmologie. GONDER (83, 84) und SOANES (188) verhalfen 1964 bzw. 1966 der Kryotherapie zur Anwendung in der Urologie, CAHAN (20) 1964 in der Gynäkologie. CAHAN war es auch, der 1965 zusammen mit MONTESACRUZ (21) die erste Kryotonsillektomie beim Hund erprobte und so die Kryochirurgie in die Otorhinolaryngologie einführte.

III KRYOBIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Die Kryobiologie befaßt sich mit der Untersuchung von Lebensfunktionen bei tiefen und sehr tiefen Temperaturen. Dabei gibt es zwei Zielrichtungen: den Zelltod und die Konservierung vitaler Zellen.

Trotz Tiefkühlung auf -196° Celsius können Zellen überleben, falls das Zellinnere durch Gefriertrocknung (vermehrt bei langsamem Gefrieren) oder durch Zusatz hydrophiler Substanzen wie Glycerin oder Dimethylsulfoxid (Gefrierschutzmittel) entwässert wird (70, 71, 78-80, 99, 207). Gefrieren bedeutet Auftreten von Kristallen. LEWIS (132) gibt für lebendes Gewebe einen Gefrierpunkt von -2° Celsius an. Bei langsamer Temperaturerniedrigung auf Temperaturen von ca. -5° Celsius bilden sich nur im Extrazellulärraum Eiskristalle (heterogene Nukleation). Osmotisch wandert das Wasser aus den Zellen und gefriert. Aus diesem spationierten Entzug von Wasser beruht das Prinzip der Gefriertrocknung. Langsames Abkühlen dehydriert also die Zellen. Durch anschließendes schnelles Abkühlen auf tiefste Temperaturen können sie aufbewahrt werden (Zweistufeneffekt).

Bei raschem Einfrieren mit einem Temperaturabfall von $200 - 1000^{\circ}$ Celsius pro Minute auf Temperaturen von -40° und tiefer ergeben sich minimale Überlebensraten von 10^{-6} % (88, 181, 197). Hierbei kommt es zu dem von MAZUR (142) beschriebenen Phänomen der homogenen Nukleation, d.h. zur extra- und intrazellulären Eiskristallbildung (4, 8, 194). Wenn sich in den Zellen Eis als reine Substanz abtrennt, wird die Lösung, die zwischen den Kristallen verbleibt, dehydriert. Dadurch entsteht eine für

die Zellen oft toxische Elektrolytkonzentration. Auch andere Substanzen, z.B. Harnstoff können eine toxische Konzentration erreichen. Der pH-Wert kann sich ändern, da lösliche puffernde Salze auskristallisieren. Es kommt zu einer Azidose.

LOVELOCK (135, 136) zeigte außerdem, daß der Gefriervorgang die molekularen Bestandteile der Zellen direkt schädigen kann. Durch die Denaturierung der empfindlichen Lipid-Protein-Komplexe werden die Zellwände geschädigt. Der Verlust von Phospholipid als Folge des Gefrierens macht die Zelle so permeabel für Ionen, daß sie anschwillt und platzt. LOVELOCK postulierte, daß nicht nur die eigentliche Zellmembran, sondern auch die Membranen des Nukleolus, der Mitochondrien und Mikrosomen durch die Denaturierung der Lipid-Protein-Komplexe irreversibel geschädigt werden.

WALTON (210) beobachtet, daß Spermatozoen allein durch rasche Temperaturänderung zerstört werden, sogar bevor der Gefrierpunkt erreicht ist. Der Mechanismus dieses "Thermoschock" genannten Phänomens wird durch verschiedene Ausdehnungskoeffizienten der strukturellen Komponente der Zellwand erklärt. Durch rasche Temperaturänderung entstehen in der Zellmembran plötzlich Spannungen, die sie frakturieren.

Wenn man die Wirkung der Kristallbildung und der Konzentration der Elektrolyte betrachtet, muß man auch den destruktiven Effekt des Auftauens berücksichtigen. Dieser beruht auf zwei Faktoren. Wenn die Temperatur ansteigt, sind die Zellen den hohen Elektrolytkonzentrationen bei einer höheren Temperatur ausgesetzt, was eine höhere

Schädigungsrate bewirkt. Darüberhinaus erlaubt langsames Auftauen das Wachstum der Eiskristalle. Dieser Prozeß führt zu mechanischen Zerreißen der Zellmembranen.

KREYBERG (123) fand als erster, daß man nicht nur den spezifischen Gefriereffekt auf die Zellen und ihre unmittelbare Umgebung betrachten muß, sondern auch die Reaktion des örtlichen Gewebes in situ. Die Hämostase, welche sich durch den Gefriervorgang ausbildet ist von wesentlicher Bedeutung für die Kryonekrose. Die Schädigung der Gefäßwände bewirkt eine Extravasation des Blutes und eine hämorrhagische Durchtränkung des zuvor gefrorenen Areals. Durch Kälteerythrolyse kommt es durch die Wand der geschädigten Gefäße zu Diapedesemikroblutungen (45). Die Gefäße thrombosieren oder verkleben durch Quellung der Intima. Daß dieser Effekt von großer Bedeutung ist, konnte SCHROTT (180) durch Transplantationsversuche nachweisen. Nach einer Gefrierdauer von mindestens 1 Minute unter -160° Celsius konnte er bis zu 3 Stunden intakte Tumorzellen durch Transplantation nachweisen. Bei zweimaligen Gefrier- und Auftauzyklen war der kryonekrotische Effekt vollständig.

Es ist somit möglich, Zellen und Gewebe durch schnelles tiefes Gefrieren und langsames Auftauen infolge Dehydratation, Kristallisation, mechanischer Zerreißung, Denaturierung und Hämostase zu zerstören.

IV KRYOCHIRURGIE IN VERSCHIEDENEN FACHGEBIETEN

Im Folgenden sollen Anwendungsmöglichkeiten und Erfahrungen in der Kryochirurgie in verschiedenen Fachgebieten zusammengefaßt werden, in denen sich diese therapeutische Methode bewährt hat.

1. Dermatologie

Die Dermatologie war eines der ersten Fächer, in denen die Kryochirurgie angewandt wurde. Die Wirkung an der Haut konnte gut beobachtet und beschrieben werden (110, 212). Heute werden vor allem vulgäre Warzen an Händen und Füßen kryochirurgisch angegangen (3, 29, 32, 33, 82, 89, 91, 152, 199, 200). Sehr gute Ergebnisse werden auch bei Keratosen, superfiziellen Epitheliomen (Morbus BOWEN), nicht degenerierter DUBREUILH'scher Melanose, Papillomen und Moluscum contagiosum erzielt (3, 32, 33). GRAHAM (86) berichtet ebenso wie LEYDEN u. Mitarb. (131) über ausgezeichnete Erfolge bei Akne. GRAHAM (86) verwendet flüssigen Stickstoff und Lachgas routinemäßig bei Akne vulgaris. Er hält flüssigen Stickstoff bei tieferen Läsionen für wirkungsvoller, während LEYDEN u. Mitarb. (131) keine therapeutischen Unterschiede zwischen Freon, Lachgas und Kohlendioxid sehen. CHERIF-CHEIKH und LAINE (32) sowie CHIVOT u. Mitarb. (33) ziehen wegen der einfacheren Handhabung und der besseren Ergebnisse Kohlendioxidschnee bei der Aknebehandlung vor. Eine Behandlung mit flüssigem Stickstoff wird beim Keloid, Cornu cutaneum, Keratoakanthom, Angiom, Lymphangiom, bei der Neurodermatitis, bei Naevi und Leukoplakien versucht (3, 32, 33, 82, 89, 91, 199).

Besonders geeignet für die Kryotherapie sind nach WULF und MEMMESHEIMER (215) oberflächliche, bis 3 mm tiefe Hämangiome. Ihre Erfahrung bezieht sich auf 402 Kinder mit kavernösen Hämangionen. 322 Kinder konnten in durchschnittlich 3 Wochen geheilt werden. Im Gegensatz zur Strahlentherapie kommt es bei richtiger Anwendung auch im Bereich von Knochenwachstumszonen zu keiner Störung des Knochenwachstums und zu keiner Gonadenschädigung bei Hämangiomen in der Genitalregion.

Die Kryochirurgie ist bei Hautläsionen in den meisten Fällen fast schmerzlos (86, 131). Die Patienten fühlen ein leichtes Stechen oder Brennen während der letzten Gefrierphase oder während und nach der Auftauphase (89, 199, 215). Bei Plantar-, Palmar- und Periungualwarzen ist die Behandlung jedoch oft schmerzhaft (89, 199). In diesen Fällen empfiehlt TORRE (199) Analgetika oder Lokalanästhesie.

Komplikationen sind extrem selten. Bei 8 von 367 Patienten sahen WULF und MEMMESHEIMER (215) Keloidbildung nach Kryotherapie. Die meisten Keloide heilten mit und ohne Behandlung innerhalb von 2 Jahren. TORRE (199) beschreibt 2 Blutungen 5 - 7 Tage post operationem bei 178 Patienten mit 260 behandelten Basaliomen. In beiden Fällen war der Kryotherapie eine chirurgische Biopsie vorausgegangen. Die Blutungen konnten durch Elektrokoagulation gestillt werden. CARAVATI u. Mitarb. (29) berichten 2 Fälle von temporären Störungen des Nagelwachstums nach Vereisung von Warzen am Finger. Bei der kombinierten Behandlung mit Vitamin A-Säure und flüssigem Stickstoff bilden sich hypertrophische Narben (169). Dagegen traten bei alleiniger Anwendung von Kryotherapie bei 555 Pati-

enten mit Hautkarzinomen bei 935 kryochirurgischen Behandlung weder Keloide noch hypertrophische Narben auf (219).

Als regelmäßige Erscheinungen treten nach Kryochirurgie Blasen im Bereich des gefrorenen Hautbezirkes auf (32, 89, 199). Auch Pigmentsstörungen, sowohl Hyper- als auch Hypopigmentationen, meist vorübergehender Art kommen vor (86).

Nach Abheilung ist jedoch das kosmetische Ergebnis zu- meist besser als bei herkömmlichen Methoden, wie Exzision, Elektrokoagulation oder Bestrahlung (32, 82, 199).

2. Ophthalmologie

In der Ophthalmologie geht die therapeutische Anwendung von Kälteeffekten auf Versuche von BIETTI (12) und DEUTSCHMANN (58) anfangs der dreißiger Jahre zurück. Sie empfahlen Kryotherapie vor allem bei Netzhautablösungen.

Durch Einführung der Kryoextraktion der Linse 1961 durch KRZAWICZ (122) hat die Kryochirurgie am Auge eine stürmische Entwicklung erfahren. Bei der intrakapsulären Kataraktextraktion wird die Linse an die Sonde angefroren (2, 117). Nach kurzer Zeit bildet sich in der Linse ein Eisball, an dem sie mittels Kryoextraktor nach außen gezogen wird. Die Adhäsion ist am besten bei Temperaturen zwischen -20° und -25° Celsius (7). Die Vorteile der Kryoextraktion liegen in der Sicherheit des Eingriffs. Außerdem kann der Starschnitt relativ klein gehalten werden. Wie STRAUB (195) berichtet, ist die Kryoextrak-

tion im Begriff die anderen intrakapsulären Extraktionsmethoden der Katarakt zu ersetzen.

In der Netzhautchirurgie wird die entzündliche Reaktion nach Kryotherapie ausgenutzt (8). Bei Temperaturen von -70° bis 80° Celsius werden durch die induzierte lokale Chorioretinitis bei noch anliegender Retina Risse und Löcher der Netzhaut abgedichtet (67). Die Komplikationsrate scheint niedriger zu sein als bei Diathermie oder Photokoagulation (14).

Auch bei verschiedenen Hornhauterkrankungen besonders bei Herpes corneae findet die Kryotherapie heute breiteste Anwendung (10, 67, ¹⁴¹, 195). BELLOWS (10) hält bei herpetischen Keratitiden die Unterkühlung der erkrankten Hornhautpartien jeder anderen Methode für weit überlegen. Bei ca. 2000 Fällen war die Kryotherapie in 96 Prozent erfolgreich (195).

Bei Zerstörung intraokulärer Tumoren (12, 67, 195), bei der Therapie des Irisprolapses (195) und Pterygiums (12, 195) befindet sich die Anwendung extrem tiefer Temperaturen im Versuchsstadium.

3. Otorhinolaryngologie

Die erste Kryotonsillektomie führten 1965 CAHAN und MONTESA-CRUZ (21) mit dem von COOPER (39) entwickelten Kryosystem bei Hunden durch.

Heute wird die Kryochirurgie im Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde nicht nur zur Tonsillektomie (15, 77, 87,

92, 130, 170), sondern auch bei gutartigen (77, 87, 170) und prämaligen Tumoren (77, 87, 93, 94, 100), sowie bei chronischer Rhinitis (87) und zur Stillung des Nasenblutens (77, 87, 103) eingesetzt.

Beim Nasenbluten darf man um Nekrosen zu vermeiden nur sehr kurz einfrieren und eine Sondentemperatur von -100° Celsius nicht unterschreiten (77). Da die Nekrosenbildung im Gegensatz zum Soforteffekt bei Ätzung oder Kauterisation erst nach mehreren Stunden beginnt, muß zusätzlich zur Kryotherapie tamponiert werden (77). Bei 11 von 12 Fällen waren die Ergebnisse "ausgezeichnet" (87).

Die Kältetonsillektomie ist in erster Linie bei sog. Risikopatienten (z.B. hohes Lebensalter, hämorrhagische Diathese und Hämophilie) angezeigt (15, 77, 87, 130). Auch in allen Fällen, in denen Änthesiekomplikationen (z.B. Allergie gegen Lokalanästhetika) zu erwarten sind, in Fällen denen die Patienten nicht hospitalisiert werden wollen und wo Narbenbildung besonders unerwünscht ist (z.B. Sänger, Redner) ist die Kryotonsillektomie indiziert (77).

Als Routineeingriff wird sie von den meisten Autoren (15, 77, 130) noch nicht empfohlen, da selbst im günstigsten Fall zwei, meistens jedoch mehrere Sitzungen zur vollkommenen Zerstörung notwendig sind (15, 77, 130). Die Gefahr der Methode liegt darin, daß insbesondere bei ungeübten Operateuren vernarbte Tonsillenreste zurückbleiben (in einem Fall selbst nach 21 Sitzungen), die dann als Fokus wirken können (15).

Wie in der Dermatologie wird auch in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde die Kryotherapie zur Behandlung von Hämangiomen eingesetzt (87, 91, 100, 145, 170). Sie lassen sich ohne großen Blutverlust bei minimaler Narbenbildung wirkungsvoll zerstören. Papillome und Leukoplakien der Stimmbänder und in der Mundhöhle sind weitere Indikation für die Kältetherapie (87, 94, 118, 145).

Bei malignen Tumoren kann sich GANZ (77) dem Optimismus amerikanischer Autoren (30, 75, 145) nicht anschließen. Obwohl auch er nicht abstreitet, daß oberflächliche Karzinome allein durch Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff geheilt werden können, wendet er Kryotherapie nur palliativ bei inkurablen Rezidiven an (77). GAGE (75) behandelte 96 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen. 23 von 44 Patienten sind seit 38 bis 97 Monaten (im Durchschnitt 57 Monaten) rezidivfrei. CHANDLER (30) behandelte 50 Patienten mit Karzinomen, davon 18 palliativ. 2 Patienten sind seit 2 Jahren, 8 seit 1 Jahr rezidivfrei. Obwohl auch CHANDLER (30) den Hauptvorteil der Kryotherapie neben der Schmerzfreiheit in der Blutstillung sieht, beobachtete er bei 10 Prozent der Fälle Nachblutungen, davon 2 tödliche. Eine weitere unangenehme Nebenwirkung bei Eingriffen am Kehlkopf ist das der Kryotherapie folgende Larynxödem. Es erreicht nach ca. 24 Stunden das Maximum und macht oft eine Tracheotomie notwendig (30, 77, 145).

NATIELLA u. Mitarb. (150) fanden nach vergleichenden Experimenten bei der Kryochirurgie im Vergleich zur Elektroauterisation weniger Komplikationen und bessere Heilungsverläufe.

In der Ohrenheilkunde wird die Kryotherapie bei MENIERE'schem Schwindel mit Erfolg versucht (87, 149, 170, 214). Nach Freilegung des horizontalen Bogenganges wird der Knochen abgeschliffen ohne den Bogengang zu eröffnen. Die Gefrierdauer beträgt bei 3 - 4 Zyklen je 1,5 - 3 Minuten. Bei WOLFSON und CUTT (214) waren 71 kryochirurgisch behandelten Fällen 49 erfolgreich.

4. Urologie

Schon 1927 weist DE QUERVAIN (59) auf die Anwendung von Kohlensäureschnee hin. Mehrere Patienten, die an Blasepapillomen litten, konnte er heilen. Bei einem Blasekarzinom erzielte er einen palliativen Erfolg.

1950 berichteten Mc DONALD u. Mitarb. (140), daß nach dem Gefrieren von Teilen der Blase weder Perforationen der Blase noch Strikturen an den Harnleiterostien auftreten. Dies wurde von anderen Autoren bestätigt (111, 112, 186). Trotzdem beschränken sich die Publikationen über die kryochirurgische Behandlung der Blase auf experimentelle Studien oder klinische Einzelfälle (104, 111, 112, 139, 147, 171, 179, 180, 181, 185, 186, 192, 215). STEFFENS und VAHLENSICK (192) berichten über eine neue Kryotherapie-Sonde mit auswechselbarer Optik zur transurethraler Behandlung von Harnblasentumoren, die eine offene operative Vereisung weitgehend überflüssig macht.

STEFFENS (193) teilt 1976 erste klinische Erfahrungen über die Kryotherapie des Peniskarzinoms mit. Die Frühresultate von 4 Fällen mit einer Überlebenszeit von 3 - 4 1/2 Jahren sind ermutigend.

CAHAN u. Mitarb. (24) berichten über 5 Fälle von unstillbaren Blasenblutungen, die kryochirurgisch beherrscht werden konnten, in 3 Fällen durch direkte Instillation von flüssigem Stickstoff in die Blase. Die Beobachtungszeit betrug 3 Monate bis 2 1/2 Jahre.

Auch Parenchymresektionen der Niere (18, 47, 137) und der Leber (47, 196) sind im experimentellen Stadium. LYMBEROPOULOS (137) entwickelte ein "Kryoskalpell" für kryochirurgische Parenchymeingriffe.

Im Gegensatz zur Kryochirurgie der Blase, der Niere und des Penis hat die Kältebehandlung der Prostata weite Verbreitung gefunden. Neben theoretischen und tierexperimentellen Untersuchungen (28, 61, 62, 83, 121, 188) wurden schon frühzeitig Vereisungen der menschlichen Prostata durchgeführt. GONDER u. Mitarb. (84) sowie SOANES u. Mitarb. (189) waren die ersten, die 1966 Mitteilungen über Anwendung des COOPER-Systems bei Prostataadenom und -karzinom veröffentlichten. Der Blutverlust ist im Gegensatz zu anderen Operationsmethoden gering (209). Sie kann in Lokal- oder Sakralanästhesie ausgeführt werden.

Der postoperative Verlauf ist aufgrund der Nekrosenabstoßungen und dadurch bedingter Komplikationen (Infektionen, Inkontinenz) langwierig (155). Auch bedeutet die Vereisung der Prostata keinen vollständigen Eingriff im Sinne einer Prostatektomie oder einer transurethralen Elektroresektion. THIEL (198) empfiehlt die Kryotherapie der Prostata nur bei inoperablen Fällen.

STAEHLER und HOFSTETTER (190) sahen bei 138 kryochirurgischen Prostataoperationen mit dem Gerät AO der LINDE AG München folgende Komplikationen: Mitvereisung der Blasenhinterwand und anliegender Ileumschlinge mit nachfolgender Darmperforation und Exitus letalis, Mitvereisung der Harnröhre mit nekrotisierender Urethritis (bei ca. 14 Prozent unmittelbar postoperativ, bei 9 Prozent 2 bis 4 Wochen postoperativ), sowie relative Inkontinenz (5 %) und Pyelonephritis (5 %). Auffallend niedrig erscheint den Autoren die Strikturquote von 1,5 Prozent. Trotzdem wenden sie Kryochirurgie nur noch in wenigen Fällen bei sehr strenger Indikation an. DATHE und PALM (56) sind gleicher Meinung. Andere Autoren (95, 98, 177) weisen auf ausgezeichnete Erfolge bei großen Patientenzahlen hin. Die meisten Autoren (63, 88, 108, 109, 119, 156) halten die Kryochirurgie der Prostata bei strenger Indikationsstellung für eine wertvolle Ergänzung der Operationsmethoden vor allem bei denjenigen Risikokranken für angezeigt, denen eine andere Operation nicht zugemutet werden kann. Es sind diejenigen Patienten die vor der Einführung des Verfahrens als chronische Dauerkatheter-Träger ihrem Schicksal überlassen wurden.

5. Neurochirurgie

Die typischen Eigenschaften der Kryochirurgie (schnelle Anwendbarkeit, gute Reproduzierbarkeit, scharf begrenzte und blutstillende Wirkung) sind für die Neurochirurgie besonders wertvoll.

Die älteste systematische Untersuchung über Auswirkung niederer Temperaturen auf das Gehirn stammen aus dem Jahre 1883 von OPENCHOWSKI (157). Von HASS und TAYLOR (99) so-

wie von CLASEN u. Mitarb. (34) wurde 1948 bzw. 1953 in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen, daß durch Kälte umschriebene, reproduzierbare Läsionen am Cerebrum erzielt werden können.

Die wichtigste Indikation für die Kryotherapie in der Neurochirurgie ist die Kryothalamektomie bei PARKINSON'scher Krankheit. COOPER (42) berichtet 1962 bei 100 Patienten von einer Heilungsrate von über 90 Prozent. 1964 (45) veröffentlicht er die Ergebnisse von über 100 Fällen von Kryothalamektomien. bei Parkinsonismus. Die Mortalität betrug 1 Prozent. Bei 12 Prozent traten postoperativ Tremor und Rigor wieder auf. Die meisten konnten durch eine Wiederholung des Eingriffs geheilt werden.

Über gute Heilungsergebnisse bei oberflächlichen und tiefen Gehirntumoren (Gliome, Meningeome, Angiome) berichten COOPER (49), COOPER u. STELLAR (43) sowie WALDER (208).

Auch bei der Behandlung von Hypophysentumoren ist die Kryochirurgie erfolgreich (38, 43, 49, 54, 120). Die Hypophyse wird transphenoidal oder transethmoidal unter Lokalanästhesie angegangen. Für die stereoaktische Kryohypophysektomie wurde von KLEIN u. Mitarb. (120) eine neue Sonde in Zusammenarbeit mit der LINDE AG entwickelt.

COOPER (49) teilt mit, daß bei chronischer Migraine Äste der Carotis externa (z.B. die Arteria temporalis superficialis) unter Lokalanästhesie kryochirurgisch angegangen wurden. Die erzielte Schmerzfreiheit dauerte 6 - 24 Monate.

6. Gynäkologie

a) Literaturübersicht

Die ersten "Kryotherapeutischen" Versuche wurden von OPENCHOWSKI (157) im Jahr 1883 bei chronischer Cervicitis unternommen. Er spülte die Vagina mit Eiswasser.

In der 1930 in Paris erschienene Monographie "La Cryothérapie" von LORTAT-JACOB und SOLENTE (134) wird zum ersten Mal die therapeutische Anwendung eines "Cryocauters" in der Gynäkologie diskutiert. Er bestand aus einem Behälter und einem stabförmigen Applikator, gefüllt mit einer Mischung aus Trockeneis und Azeton. Mit diesem Gerät wurden bei chronischer Endocervicitis und Portioerosionen bessere kosmetische Resultate als mit der Elektrokauterisation erreicht. Der Nachteil des Gerätes war die Sichtbehinderung durch den Applikator und seine nur jeweils kurzdauernde Anwendungsmöglichkeit.

WEITZNER (211) berichtete 1940 über die erfolgreiche Anwendung von festem Kohlendioxid bei chronischer Cervicitis. Er setzte direkt in den Zervikalkanal ein Stück Kohlendioxyd ein und beließ es für 30 - 60 Sekunden. Im Verlauf von zweieinhalb Jahren behandelte er so 325 Patientinnen mit der erstaunlichen Erfolgsquote von 70 Prozent. In keinem Fall sah er ernste Komplikationen.

1942 behandelte HALL (90) mit einem von ihm entwickelten Gerät 10 Frauen mit chronischer Cervicitis, Portioerosionen und Zervixpolypen. Mit Freon als Kühlmittel erreichte er Temperaturen bis -40° Celsius, bei einer Applikationsdauer von 1 - 3 Minuten. Bei 58 von 60 Patientinnen war das Ergebnis zufriedenstellend.

Durch den 2. Weltkrieg geriet die Kryotherapie zunächst wieder in Vergessenheit. 1958 griffen dann BOBROW u. Mitarb. (13) die Trockeneismethode auf und verbesserten den Applikator. Von 50 behandelten Patientinnen erschienen 42 zur Nachuntersuchung. 41 waren frei von Cervicitis. Der Heilverlauf betrug 6 - 8 Wochen. Keine Patientin klagte über Schmerzen während oder nach der Behandlung. Blutungen oder "atypische" Zellen - wie WEITZNER (211) erwogen hatte - traten nicht auf.

Neue Impulse erhielt die moderne Kältechirurgie durch die Arbeiten des Neurochirurgen COOPER (39, 40), der 1961 ein mit flüssigem Stickstoff betriebenes System und verschiedene Kältesonden entwickelte. Dadurch wurde es möglich, in einem umschriebenen Gewebsbezirk vorwählbare, extrem tiefe Temperaturen zu erzeugen.

Mit dem COOPER-System führte CAHAN (20) 1964 die ersten intrauterinen Versuche bei 3 Patientinnen durch, bei denen die Hysterektomie vorgesehen war. In je einem Fall wurde der Uterus nach 1,5 Stunden, nach 3 Tagen und nach 8 Wochen entnommen. Der Uterus, der nach 1,5 Stunden entnommen wurde, zeigte keine makro- oder mikroskopischen Veränderungen. Nach 3 Tagen zeigte sich eine scharf begrenzte Nekrose, nach 8 Wochen eine dünne Epithelschicht. Komplikationen traten nicht auf.

Aus der Literatur (37) geht hervor, daß COLLINS 1965 mit einer neu entwickelten Sonde und dem System von COOPER den ersten Fall von Cervicitis erfolgreich behandelt hat. Ihm folgte 1967 die Arbeitsgruppe um OSTERGARD und TOWNSEND (158), 1968 die Arbeitsgruppe um PALOUCEK und PAPPAS (167, 168). 1972 legten COLLINS und PAPPAS (37)

eine Übersicht über 6 1/2 Jahre Kryochirurgie bei benignen Cervicitis vor. Die Studie umfaßte 523 Patientinnen.

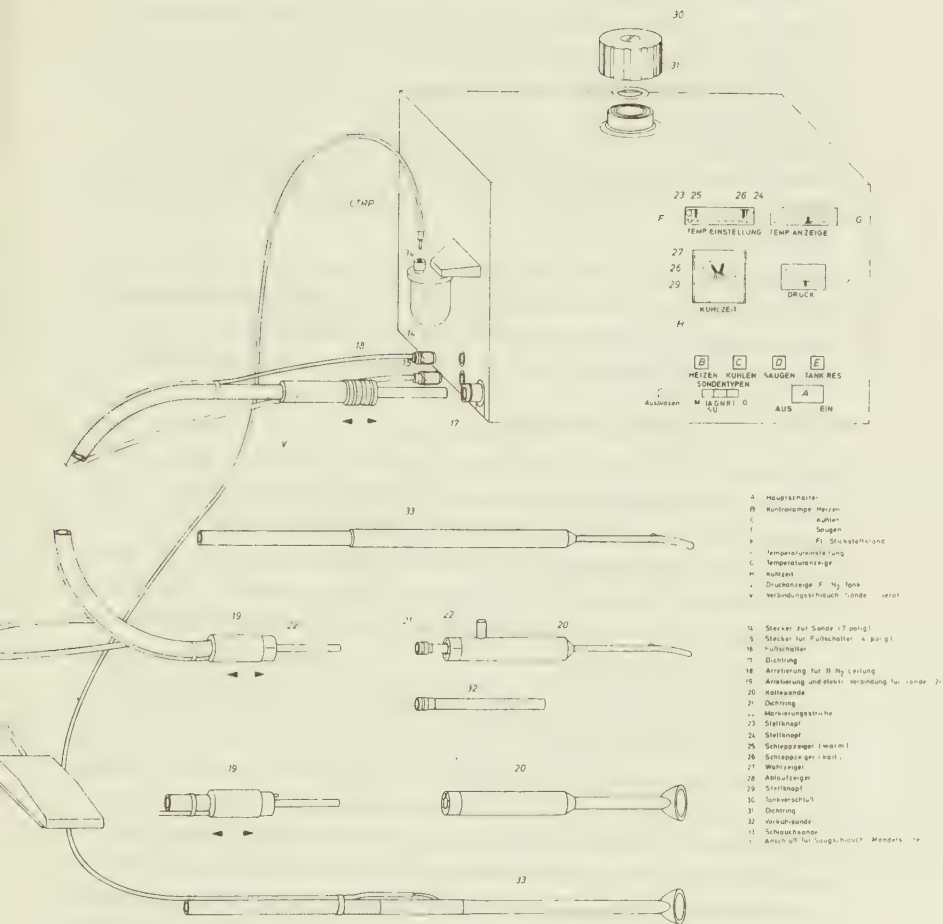
Die ersten deutschsprachigen Mitteilungen stammen von BOGDAN, HIRSCH u. Mitarb. (16, 101, 102) aus Basel (1971/72), von SCHEURER (178) aus Würzburg (1972) sowie von WYSS und ENGELER (216) aus Zürich (1973). Auf die Methoden und Ergebnisse dieser Untersuchungen wird später eingegangen.

b) Angewandte kryotherapeutische Methoden

Gegenwärtig sind vier verschiedene Systeme verfügbar. Diese Systeme arbeiten mit flüssigem Stickstoff (Siedepunkt bei $-195,8^{\circ}$ Celsius), Lachgas ($-88,4^{\circ}$ Celsius), Freon ($-81,5^{\circ}$ Celsius) und Kohlendioxyd ($-78,5^{\circ}$ Celsius).

Technisch kann man drei Gruppen von Kühlsystemen unterscheiden, je nach dem, wie das Kühlmittel zur Sonden Spitze transportiert wird.

- a. Gase, die bei hohem Druck und Raumtemperatur transportiert werden (CO_2 , N_2O).
- b. Flüssigkeiten mit niedrigem Siedepunkt, die bei Raumtemperatur unter Druck transportiert werden. Diese Flüssigkeiten sind bei Atmosphärendruck normalerweise gasförmig. Beispiele hierfür sind die halogensubstituierten Kohlenwasserstoffe (Freon) und Stickoxyde (Lachgas).
- c. Flüssigkeiten mit niedrigem Siedepunkt, die bei tiefer Temperatur und normalem Druck transportiert werden. Dazu ist eine gute thermische Isolation nötig;



- A Hauptschalter
- B Kontrollampe Heizen
- C Kontrollampe Kühlen
- D Kontrollampe Saugen
- E Kontrollampe Tank Res
- F Temperaturanzeige
- G Temperaturanzeige
- H Kühlen
- I Druckanzeige F. Hg Spide
- J Verbindungsschlauch
- K Sonde

- 1. Stecker zur Sonde (7 polig)
- 2. Stecker für Fußschalter (4 polig)
- 3. Fußschalter
- 4. Dichtung
- 5. Anordnung für Hg Spide
- 6. Anordnung und elektr. Verbindung für Sonde (7 polig)
- 7. Dichtung
- 8. Dichtung
- 9. Heizelement
- 10. Heizelement
- 11. Heizelement
- 12. Heizelement
- 13. Heizelement
- 14. Heizelement
- 15. Heizelement
- 16. Heizelement
- 17. Heizelement
- 18. Heizelement
- 19. Heizelement
- 20. Heizelement
- 21. Heizelement
- 22. Heizelement
- 23. Heizelement
- 24. Heizelement
- 25. Heizelement
- 26. Heizelement
- 27. Heizelement
- 28. Heizelement
- 29. Heizelement
- 30. Heizelement
- 31. Heizelement
- 32. Heizelement
- 33. Heizelement
- 34. Heizelement
- 35. Heizelement
- 36. Heizelement
- 37. Heizelement
- 38. Heizelement
- 39. Heizelement
- 40. Heizelement
- 41. Heizelement
- 42. Heizelement
- 43. Heizelement
- 44. Heizelement
- 45. Heizelement
- 46. Heizelement
- 47. Heizelement
- 48. Heizelement
- 49. Heizelement
- 50. Heizelement
- 51. Heizelement
- 52. Heizelement
- 53. Heizelement
- 54. Heizelement
- 55. Heizelement
- 56. Heizelement
- 57. Heizelement
- 58. Heizelement
- 59. Heizelement
- 60. Heizelement
- 61. Heizelement
- 62. Heizelement
- 63. Heizelement
- 64. Heizelement
- 65. Heizelement
- 66. Heizelement
- 67. Heizelement
- 68. Heizelement
- 69. Heizelement
- 70. Heizelement
- 71. Heizelement
- 72. Heizelement
- 73. Heizelement
- 74. Heizelement
- 75. Heizelement
- 76. Heizelement
- 77. Heizelement
- 78. Heizelement
- 79. Heizelement
- 80. Heizelement
- 81. Heizelement
- 82. Heizelement
- 83. Heizelement
- 84. Heizelement
- 85. Heizelement
- 86. Heizelement
- 87. Heizelement
- 88. Heizelement
- 89. Heizelement
- 90. Heizelement
- 91. Heizelement
- 92. Heizelement
- 93. Heizelement
- 94. Heizelement
- 95. Heizelement
- 96. Heizelement
- 97. Heizelement
- 98. Heizelement
- 99. Heizelement
- 100. Heizelement

gewöhnlich wird Vakuum verwendet. Dadurch wird das System sehr aufwendig. Der Vorteil liegt in den sehr tiefen Temperaturen und der großen Gefrierkapazität. Gebräuchliche Systeme verwenden flüssigen Stickstoff.

Seit einiger Zeit haben wir an der I. Universitäts-Frauenklinik die Möglichkeit mit einem von der Linde AG entwickelten und jetzt von der Draeger AG vertriebenen Kryochirurgiesystem erste Erfahrungen zu sammeln. Das Gerät vom Typ CTR arbeitet mit flüssigem Stickstoff als Kühlmittel.

Unsere Überlegung bei der Entscheidung für dieses Gerät war, daß durch flüssigen Stickstoff im Vergleich zu den anderen Kühlmitteln ein größerer Tiefeneffekt erzielt werden kann, was im Hinblick auf palliative Karzinomtherapie wichtig ist.

Flüssiger Stickstoff ist eine klare, geruch- und farblose, nicht brennbare und nicht toxische Flüssigkeit. Wegen des niedrigen Siedepunktes muß er in speziellen großen, thermosflaschenähnlichen Behältern aufbewahrt werden. Diese sogenannten Dewar-Gefäße dürfen nicht fest verschlossen werden, da sonst ein gefährlicher Oberdruck entstünde. Die Verdunstungsrate liegt je nach Größe und Qualität des Behälters bei 1,5 - 8 % pro Tag. Der eingebaute Vorratsbehälter des Gerätes faßt etwa vier Liter. Das entspricht einer Betriebsdauer von 10 Minuten.

Das von uns benutzte Gerät (Abb. 1) setzt sich aus einer Steuervorrichtung, einem Verbindungsschlauch und einer Kältesonde zusammen. Im Steuergerät befinden sich die elektrischen Schalteinrichtungen und beim Typ CTR zusätzlich der Flüssig-Stickstoff-Tank. Auf der Frontplatte des Steuergerätes sind der Hauptschalter, ein Druckanzeiger für den Flüssig-Stickstoff-Tank, Anzeigegeräte für die Temperaturregelung zwischen -196°C und $+40^{\circ}\text{C}$

und einige Signallampen, darunter eine Minimum-Stand-Anzeige für den flüssigen Stickstoff im Tank, angebracht. Steuergerät und Kältesonde sind durch einen vakuumisolierten Metallschlauch für den flüssigen Stickstoff miteinander verbunden. Im Flüssig-Stickstoff-Tank sorgt eine automatisch gesteuerte Heizung für einen konstanten Druck, der benötigt wird, um den flüssigen Stickstoff aus dem Tank über ein Absperrventil in die Kältesonde zu fördern. Das Absperrventil wird magnetisch durch einen Fußschalter betätigt.

Außerdem stellte uns die Werkgruppe TVT der Linde AG München freundlicherweise je eine Kontakt- und Sprühsonde zur Verfügung. Wir verwendeten eine Kontaktsonde mit einem relativ flachen Nippel, um das endozervikale Gewebe möglichst zu schonen.

Unser Ziel war es, da die kryobiologischen Grundlagen, Morphologie und Histologie schon von anderen Autoren eingehend untersucht worden ist, zunächst die Gefrierbelastung von Blase und Mastdarm zu messen. Dies erschien uns von Bedeutung, da in der Urologie von Blasen und Mastdarmschädigungen als Komplikation der Prostatavereinsung berichtet wurde.

Zusammen mit der Linde AG entwickelten wir Thermoelemente. Mit diesen registrierten wir fortlaufend über Direktschreiber die Temperatur in Blase und Rektum.

Unser Krankengut bestand aus 11 Patientinnen, bei denen wegen eines Uterus myomatosus oder eines Descensus uteri eine Uterusextirpation vorgesehen war. Wir führten unsere Versuche präoperativ in Allgemeinnarkose aus.

Wir wählten eine Gefrierdauer von 3 Minuten. Um ein An-

frieren der Spekula an die Vaginalwand zu verhindern, verwendeten wir Kunststoffspekula.

Unsere Messungen ergaben bei einer Gefrierdauer von 3 Minuten an der Portio keinen meßbaren Temperaturabfall in Blase und Mastdarm. Bei einer Gefrierdauer von 10 Minuten berichten CRISP u. Mitarb. (51) über einen maximalen Temperaturabfall auf $30,0^{\circ}$ C. im Rectum und minus 4° C. in der Blasenwand. Bei nachfolgenden Hysterektomie war die Blasenwand ischamisch. Trotzdem sahen sie keine Fistelbildung.

Wichtig erscheint uns, daß die Vagina mit den Kunststoffspekula weit genug von der Kryosonde weggehalten wird um ein Anfrieren zu verhindern. Nach dem Auftauen besteht keine vermehrte Blutungsbereitschaft. Dies wird von anderen Autoren (16, 216) bestätigt. Da wir fanden, daß die Kryochirurgie der Portio keine Nebenwirkungen auf die Umgebung hat, konnten wir unser Kollektiv relativ klein halten.

Außerdem versuchten wir mit Thermoelementen, den Temperaturabfall zur Tiefe des gefrorenen Portiogewebes zu messen. Für die derbe Konsistenz der Portio erwiesen sich die verwendeten Thermoelemente als zu weich. Auch waren sie bei der Enge des Raumes und der Größe der Kontaktsonden hinderlich.

GILL und LONG (82), Edinburg, weisen in ihrem Artikel "A Critical Look at Cryosurgery" auf die Schwierigkeit hin, korrekte Meßergebnisse zu erhalten, wenn der Schaft der Thermonadel von der Kryoläsion vor der registrierenden Spitze erreicht wird. Der Urologe FRAZER (74), Southampton, berichtet von Thermonadeln, bei denen die thermosensible Spitze vom Schaft ausreichend isoliert ist.

Dies geht allerdings auf Kosten der Stabilität.

Bei weiteren Versuchen den Temperaturabfall in Abhängigkeit von der Tiefe des Portiogewebes zu messen, ergaben sich zunehmende apparative Unzulänglichkeiten, so daß wir gezwungen waren die begonnene Versuchsreihe abzubrechen.

In Anbetracht dieser Schwierigkeiten erscheint es uns gerechtfertigt, das Ausmaß der Kryoläsion an Hand von Erfahrungswerten zu schätzen, zumal Berichte vorliegen (16, 101, 102, 216), daß die weiße Gefrierzone, die nach einiger Zeit in einer Ausdehnung von etwa 2 mm um den freien Sondenrand herum entsteht, ungefähr auch der Tiefe der Gefrierzone entspricht.

c) Indikationen

Vulva, Vagina

Die häufigste benigne Erkrankung der Vulva, welche sehr gut auf kryochirurgische Behandlung anspricht, sind die Condylomata acuminata. TOWNSEND (203) empfiehlt allerdings, vorher die konventionellen Methoden (Ätzen, Elektrokauterisation, chirurgische Exzision) zu versuchen. Wichtig ist, daß das umgebende Gewebe in einem Durchmesser von 1 - 2 mm mitgefroren wird (158). Bei großflächigem Befall soll wegen des entstehenden Ödems das Gebiet in mehreren Sitzungen behandelt werden (202). In den meisten Fällen sind örtliche Analgetica notwendig, um die in den ersten 10-14 Tagen auftretenden leichten Schmerzen zu mindern.

RENZIEHAUSEN bezeichnet die Kryochirurgie bei spitzen Kondylomen, Papillom bzw. Fibrohamangiom der Vulva als Methode der Wahl (172). Bei Präkanzerosen der Vulva hält er die Methode für erfolgreich, aber nicht für recidivfrei (173).

LAUBSTEIN (126) berichtet von ersten Versuchen einer kryochirurgischen "Marsupialisation" Bartholinischer Zysten bei drei Patientinnen. In einem Fall mußte später eine Zystektomie vorgenommen werden, die beiden anderen hatten eine der chirurgischen Marsupialisation entsprechende Heilung.

Bei ausgedehnten Vulva- und Vaginalkarzinomen wird die Kryotherapie bis jetzt vorwiegend palliativ eingesetzt. TOWNSEND (203) berichtet, daß das ursprüngliche Karzinom in über 50 % der Fälle histologisch sicher zerstört wurde. Ob jedoch das Leben einer Patientin verlängert wer-

den konnte, bezweifelt er. Auf jeden Fall können Blutungen, Sekretion, Geruch und lokale Schmerzen vermindert werden. OSTERGARD und TOWNSEND (161) haben ausgedehnte Adenokarzinome und ein malignes Melanom der Urethra zuerst kryochirurgisch und dann operativ behandelt. In vielen Fällen konnte so der Tumor vor der Operation verkleinert bzw. eine Tumoraussaat verhindert werden.

Jungen Frauen mit multiplen Leukoplakien der Vagina kann durch Kryotherapie ein chirurgischer Eingriff erspart werden.

Auch im Vergleich zur Strahlentherapie ist die Kryotherapie bei inoperablen Vulvaerkrankungen infolge der geringeren Narbenbildung günstiger. Auch Endometrieoseherde können kryochirurgisch angegangen werden (203).

RENZIEHAUSEN (171) vertritt die Meinung, daß die Kryochirurgie des Vulvakarzinoms das Spektrum der konventionellen Behandlungsverfahren erweitert. Das trifft sowohl für palliative Eingriffe beim progredienten Karzinom zu, als auch für primäre Behandlungen bei Patienten, denen andere belastende Maßnahmen nicht zugemutet werden können.

Cayum uteri

Über die Anwendung extremer Kälte für Erkrankungen des Corpus uteri liegen nur wenige Berichte vor. CAHAN (23) berichtete von 6 Patientinnen mit schweren uterinen Blutungen, die er kryochirurgisch zufriedenstellend behandelte. Er unternahm auch den Versuch einer kryochirurgi-

schen Sterilisation durch Verschluß der uterinen Tubenostien. Der Versuch mißlang. Auch nach wiederholter Anwendung blieben die Tuben durchgängig.

Ob durch kryochirurgische Zerstörung des Endometriums eine Sterilisation möglich ist, muß durch weitere Experimente geklärt werden.

DROEGENMÖLLER et al. (65) behandelten 18 Patientinnen mit dysfunktionalen Blutungen. Zehn hatten nachfolgend eine Amenorrhoe. Ernste Nebenwirkungen sahen sie nicht. Die Kryonekrose beschränkte sich weitgehend auf das Endometrium mit minimalen Reaktionen des Myometriums.

Cervix_uteri

Hauptanwendungsgebiet für die Kryotherapie sind gutartige Portioveränderungen sowie Dysplasien und Carcinomata in situ. Vor allem bei Ektopien, Zervixrissen und chronischer unspezifischer Zervizitis kommt die Kryochirurgie als Alternativbehandlung zur Elektrokauterisation, Elektrokonisation oder Messerkonisation in Frage. Die Symptome der Patientinnen sind Fluor, Kontaktblutungen und Schmerzen. Die Kryotherapie der Zervix kann ambulant durchgeführt werden. Eine vorherige Gabe von Analgetika ist nicht notwendig.

Als Termin sollte die Zeit kurz nach der Periode gewählt werden, um Blutungen eindeutig bewerten zu können (36, 37, 178) und um schwangere Patientinnen auszuschließen (202). Vor der Therapie müssen zytologische Abstriche entnommen werden. Bei verdächtigem Papanicolau Smear

- - -

sind invasive Karzinome auszuschließen. WYSS und ENGELER (216) führen bei Patientinnen, die in den letzten 6 Monaten an einer Adnexitis erkrankt waren, keine Kryotherapie durch. Außer bei gutartigen Portioerkrankungen findet die Kryotherapie zunehmend auch bei Carcinoma in situ und präinvasiven Zervixkarzinomen Anwendung (52, 114, 115, 126, 166).

Um invasive Karzinome auszuschließen, empfehlen OSTERGARD und TOWNSEND (166) nach wiederholtem cytologischem Abstrich und kolposkopischer Untersuchung eine Zervixkürettage und eine Zervixbiopsie. Nach der Kryotherapie werden die Patientinnen im ersten Jahr alle drei, dann alle sechs Monate zur Kontrolle bestellt. Ähnlich gehen KAUFMANN u. Mitarb. (115) sowie CRISP u. Mitarb. (52) vor. Bei invasiven Zervixkarzinomen kommt die Kryotherapie nur bei Kontraindikation der konventionellen Methoden in Frage. Im übrigen wird die Kryotherapie bei ausgedehnten Zervixkarzinomen als Alternative zur Radiumbestrahlung wie bei den Vulva- und Vaginalkarzinomen palliativ eingesetzt.

V KRYOTHERAPEUTISCHE ERGEBNISSE AN DER CERVIX UTERI

1. Morphologische Veränderungen

a) Makroskopisch

Bald nach der Kryotherapie entsteht an der Portio eine etwa 3 - 5 mm dicke, bräunlich-gelbe Nekroseschicht, die sich nach ein bis zwei Wochen ablöst. Nach der Behandlung tritt ein dünnflüssiger, wässriger Transsudationsfluor auf, der nach Abstoßen der Nekroseschicht schwächer wird und nach 6 - 10 Wochen ganz aufhört. Die Reepithelialisierung ist im Durchschnitt nach 8 Wochen abgeschlossen.

b) Histologisch

Unmittelbar danach und bis zu zwei Stunden nach der Kryotherapie ist es schwierig festzustellen, ob das Gewebe überhaupt gefroren war. Man findet eine diskrete Hyperämie und Kernpyknosen in der gefrorenen Zone. Das gefrorene Gewebe läßt sich vom nichtgefrorenen durch die pyknotischen Kerne abgrenzen. Die Grenzzone zwischen dem normalen und dem gefrorenen Gewebe ist nur wenige Zellen breit und tritt dort auf, wo die Temperatur -5 bis -10° C für mindestens 30 sec. erreichte. Diese pyknotischen Veränderungen werden besonders im Stroma und den Gefäßen der Cervix beobachtet. Im Epithel werden sie nicht konstant gesehen. Nach zwei Stunden beginnt die "Disintegration" der Kerne und wird nach 6 Stunden deutlich. Es scheint, daß das gesamte Gewebe, das pyknotisch wird, in Nekrose übergeht.

Sechs Stunden nach der Kryotherapie treten ausgedehnte Nekrosen auf. Die Blutgefäße verlieren ihre Endothelauskleidung. Verklümpfte und agglutinierte Erythrozyten blockieren die Kapillaren und größere Gefäße durch ein dem "Sludging" ähnliches Phänomen (52).

TOWNSEND (203) ist der Meinung, daß erst bei zweimaligem Gefrieren Mikrothromben auftreten. Während der ersten sechs Stunden wird die Zervix zunehmend ödematös. Das Ödem läßt 18 Stunden nach dem Gefrieren nach. Das vorher gefrorene Gewebe kann diffus bluten, weil der normale hämostatische Mechanismus der Blutgefäße teilweise unterbrochen ist. Die gefrorene Zone selbst besteht im wesentlichen aus amorph erscheinendem Material. Auf der Zervixoberfläche bildet sich eine deutliche "Membran". Diese "Membran" tritt zwei Stunden nach dem Gefrieren auf und setzt sich aus Platten- oder Zylinderepithel und oberflächlichem Stroma zusammen. Nach sechs Stunden ist die Membran vollkommen opak und für histologische Beobachtungen nicht mehr zugänglich. Unter dieser Membran findet man gewöhnlich eine dünne Schicht akut entzündlich veränderter Zellen. Kulturen aus dem Vaginalsekret, 24 - 36 Stunden nach der Kryotherapie angelegt, zeigen pathogene Mikroorganismen. Sie verzögern manchmal die Heilung der Cervix.

24 Stunden nach der Kryotherapie fallen vor allem große Gebiete von amorphem Material auf. Die Wände der Blutgefäße enthalten keine Kerne. An der Gränze der gefrorenen Zone beginnt die Epithelproliferation. Diese Proliferation ist äußerst intensiv, und ein bis drei Epithelzellagen bedecken schnell große Bezirke der gefrorenen Cervix. Eine entzündliche Reaktion tritt nicht auf.

Drei Tage nach der Kryotherapie beginnt die breite Zone des amorphen Materials zu schrumpfen. Die Proliferation des Plattenepithels ist so intensiv, daß die Unterscheidung des jungen regenerierten Plattenepithels von einem dysplastischen Prozeß schwierig wird.

Nach etwa einer Woche wird die ganze gefrorene Fläche vom Plattenepithel überdeckt. Außerdem können mit einem Kolposkop Inseln von proliferierenden Plattenepithel beobachtet werden. Die gefrorene Zone verkleinert sich weiter und die Blutgefäße zeigen eine beginnende Endothelproliferation. Die Wände der größeren Gefäße erscheinen hyalinisiert.

Während der nächsten Wochen geht die Schrumpfung des gefrorenen Gebietes weiter. Plattenepithelproliferation und Plattenepithelmetaplasie erscheinen auf der ganzen gefrorenen Fläche. Die Endothelauskleidung der Blutgefäße kehrt nach 2 - 2 1/2 Wochen zurück. Die Hyalinisierung der Blutgefäße bleibt ein Kennzeichen des kryokauterisierten Gebietes.(11, 203).

Sechs Wochen nach der Kryotherapie wird das hyalinisierte Gebiet des zervikalen Stromas ganz klein. Fibroblastische Proliferation wurde nicht beobachtet, ebenso wenig störende Narben. Während der Heilung ist es schwierig, das früher gefrorene Gebiet mikroskopisch von dem ungefrorenen zu unterscheiden. Die hyalinisierten Blutgefäße bleiben der einzige Anhaltspunkt dafür, daß ein Gebiet gefroren war. Nach sechs Wochen proliferieren die Nerven, vereinzelt werden Neurone sichtbar. Die Anwesenheit der Neurone ist nicht spezifisch für die Kryotherapie. Sie wird ebenso bei der Hitzekauterisation wie auch bei der Konisation der Zervix beobachtet.

Drei Monate nach der Kryotherapie ist das hyalinisierte Gebiet so klein geworden, daß das früher gefrorene Gebiet nur durch sorgfältiges Suchen lokalisiert werden kann. Die Zahl der hyalinisierten Gefäße ist gering, und in manchen Fällen ist es unmöglich, die "kryokauterisierte" Zervix von einer normalen zu unterscheiden.

Zweieinhalb Jahre nach der Kryotherapie kann man oft nur an Hand der Krankengeschichte sagen, ob eine Patientin kryochirurgisch behandelt worden ist (203).

c) Cytologisch

Unmittelbar nach der Kryochirurgie erscheinen die Kerne des Plattenepithels etwas geschwollen. Der Smear enthält hauptsächlich nekrotische Trümmer, Leukozyten und Erythrozyten. Die Epithelzellen haben eine perinukleare klare Zone und zytoplasmatische Granula. Ähnliche Veränderungen werden bei der Anwesenheit von Trichomonaden gesehen, aber die Granulierung ist mehr lokalisiert und konzentriert. Eine Woche nach dem Gefrieren zeigen die Intermediär- und Parabasalzellen Chromatolyse und verschiedene Stadien von Karyorhexis. Diese Veränderungen sind ausgeprägt nach 2-4 Wochen. Eine zweite und eindrucksvollere Veränderung an den Parabasalzellen ist die Vakuolisierung des Zytoplasmas. Die Vakuolen erscheinen membrangebunden und sind mit einem schwach eosinophilen Material gefüllt, dessen exakte Natur nicht bekannt ist (194, 204, 205).

Sowohl die Cytoplasmavakuolen als auch die Karyorhexis persistieren bis zu sechs Monate nach der Behandlung.

d) Elektronenmikroskopisch

Berichte über elektronenmikroskopische Untersuchungen der Zervix nach Kryotherapie liegen nur von M.L. NORUM et al. (153) vor. Er konnte nach dem Gefrieren sowohl in den Epithel- als auch in den Bindegewebszellen ein Schwellen der Mitochondrien mit Zerstörung der Cristae beobachten. Die schwerste mitochondrielle Schädigung tritt in den Basalzellen des Epithels und in den Fibroblasten und Kapillarzellen des Bindegewebes auf. Die Schädigung war geringer in den Parabasalzellen und am geringsten in den Intermediärzellen des Epithels. Zusätzlich zur Mitochondrienschwellung hatten Lymphozyten und Bindegewebsfibroblasten oft rupturierte Plasmamembranen und kondensierte Kerne. In manchen Gebieten des Bindegewebes war die Grundsubstanz körnig und enthielt elektronendurchsichtige Areale. Im Epithel wurden keine größeren Kernveränderungen gesehen (201).

2. Heilungsraten (Übersicht der publizierten Fälle)

In der Literaturübersicht beschränkten wir uns auf die kryotherapeutischen Ergebnisse bei benignen und prämaligen Erkrankungen. Das hat verschiedene Gründe. Bis jetzt hat die Kryotherapie bei benignen und prämaligen Erkrankungen die größte Verbreitung gefunden. Bei massiven oder invasiven Portiokarzinomen wird von vielen Autoren aus Gründen der Sicherheit sofort oder einige Wochen nach der Kryotherapie eine radikale operative Behandlungsmethode vorgenommen. Auch die intrauterine Kryotherapie z.B. nach schweren dysfunktionellen Blutungen (64-66) oder adenomatöser Hyperplasie des Endome-

triums (17) befindet sich noch im Experimentierstadium. Auch bei der palliativen Kryotherapie sind die "Erfolge" relativ und schlecht zu quantifizieren.

Die nachfolgende Übersicht umfaßt etwa 2600 Fälle von gutartigen Portioerkrankungen, Dysplasien und Carcinomata in situ. Die durchschnittliche Heilungsquote beträgt 85 Prozent der kryochirurgisch behandelten Fälle. Man muß dabei berücksichtigen, daß viele Autoren mit bis zu vier verschiedenen Kältemitteln und Systemen experimentierten. Außerdem waren viele Fälle von Cervicitis mit bisherigen Methoden z.B. Elektrokauterisation nicht rezidivfrei.

Aut.	Jahr	Material	Zahl der behandelten Fälle	Indikationen	Zahl der geheilten Fälle	Komplikationen
BENTLEY	1921	C, N	80	Ektopie	60	—
BRADY et al.	1927	Procarcinom	42	Erosion	41	—
BRIDGES	1928	C 2	1	Kondylome d. Cervix	1	—
BRIDGES et al.	1928	Procarcinom	109	Cervicitis	109	—
CHILDS und Fall	1922	Procarcinom, N	22	Cervicitis	485	Schwere Blutungen(1) Exacerbation v. Beckenentzündungen(4)
GARDNER et al.	1927	Procarcinom, C	110	Cervicitis	96	Blutung(1)
GRANFAN et al.	1924	(-60°)	75	Dysplasie Carcinoma in situ	54	s. CURRY et al.
CRISP et al.	1927	Procarcinom, N	114	Dysplasie Carcinoma in situ	102	—
CURRY et al.	1922	(-60°)	300	Cervicitis Carcinoma in situ	—	Pyometra(2) Exacerbation v. Beckenentzündungen(4)

AUTOR	JAHRE KÄTTEMITTEL	ZAHLE DER BEHANDELTEN FÄLLE	INDIKATIONEN	ZAHLE DER GEHEILTEN FÄLLE	KOMPLIKATIONEN
FERGUSON und CRAFT	1971 Freon, N ₂ O	27	Erosion	24	—
GALT	1975 —	—	—	—	Haematometra
HALL	1972 Freon	60	Cervicitis Erosion Cervixpolyp	58	—
HIRSCH et al.	1972 Freon, N ₂ CO ₂	114	Gutartige Cervixläsion	88	Starke Blutung(1) Endometritis(1)
JACKSON et al.	1972 N ₂ O	52	Erosion	43	—
KAUFMANN et al.	1973 Freon	190	Dysplasie Carcinoma in situ Cervicitis (443)	170	—
LAUBSTEIN u. PETRIE	1972 Freon	485	Dysplasie(15)	380	Ernstste Blutung(1)
LEGROS und COOPEZ	1974 N ₂ O	50	Ektopie, Atypie, Dysplasie	14	—
MILLER und ELSTEIN	1973 N ₂ O	58	Erosion Cervicitis	41	—

AUTOREN	JAHRE	KALTEMITTEL	ZAHLE DER BEHANDELTEN FÄLLE	ZAHLE DER INDIKATIONEN	ZAHLE DER BEHEILTEN FÄLLE	KOMPLIKATIONEN
WATSON	1971	Freon	147	Leukämie (14) Carcinome in sit. (1)	175 7	—
WANDER	1971	—	70	Exzese	24	—
WANDER	1971	Freon, 1000 J2	201	Leukämie Portioverän- derungen	267	—
TREDWAY et al.	1972	Freon	110	Carcinome in sit.	91	—
WITTNER	1960	Freon, 1000	225	Cervicitis	230	—
WISS und HOFER	1973	Freon, 1000 J2	112	Leukämie Portioverän- derungen	84	—
WISS et al.	1972	Freon, 1000	122	Cervicitis	125	—

Besonders interessant erschienen uns die Heilungsergebnisse bei kryochirurgischer Therapie von Dysplasien und Carcinomata in situ, wie auch von malignen Veränderungen an der Zervix.

CREASMAN u. Mitarb. (50) berichten über 75 kryochirurgisch behandelten Patientinnen mit schwerer Dysplasie oder Carcinoma in situ der Zervix, bei denen eine Konisation bzw. eine Hysterektomie vorgesehen war. Nach einmaligem Gefrieren (minus 60° C. für 3 Minuten) betrug die Versagerquote 48,5 % (13 von 27 Fällen), bei zweimaligem Gefrieren noch 18,7 % (9 von 48 Fällen).

KAUFMAN u. Mitarb. (115) behandelten 150 Patientinnen mit intraepitheliale Karzinom der Zervix kryochirurgisch. In 124 Fällen war der zytologische Befund zweimal, in 29 Fällen einmal im Verlauf von 2 bis 48 Monaten negativ. Bei 17 Fällen konnte der Erfolg histologisch nach einer Hysterektomie oder Konisation gesichert werden. Nach der Kryotherapie konnten Dysplasien der Zervix bei 12 Patientinnen zytologisch nachgewiesen werden. Karzinomrezidive der Zervix wurden in 8 Fällen histologisch bestätigt.

CRISP u. Mitarb. (52) berichten über 26 Patientinnen mit Ca in situ der Zervix, das kryochirurgisch behandelt wurde. Bei der in 9 Fällen nach verschiedenen Intervallen durchgeführte Uterusextirpation fanden die Autoren histologisch kein abnormes Gewebe. Die verbleibenden 17 Patientinnen hatten bei einer Beobachtungszeit von 35 Monaten normale zytologische Befunde. CRISP u. Mitarb. glauben aber, daß zur endgültigen Beurteilung größere Kollektive untersucht werden müssen.

3. Komplikationen

a) Schmerzen

Viele Autoren sind der Ansicht, Kryotherapie sei völlig schmerzfrei (178, 216, 217).

LAUBSTEIN und PETRIE (126) berichten aber von menstruationsähnlichen Krämpfen bei einem Drittel der behandelten Fälle. Ähnlichen Beobachtungen machten OSTERGARD u. Mitarb. (158), TOWNSEND u. Mitarb. (202) und CURRY u. Mitarb. (55). Keiner jedoch wertete die Schmerzen als ernste Komplikation der Kryotherapie. Allgemein wurden Analgetika weder während noch nach der Kryotherapie für nötig befunden.

b) Fluor

Übereinstimmend wird von einem sehr starken dünnflüssigen Ausfluß berichtet. Er ist klar, gelb, leicht riechend und kaliumreich. COLLINS u. Mitarb. (36) empfiehlt als Therapie kaliumreiches Obst. Zusätzlich Kaliumchloridzufuhr hält er nicht für nötig. Der Fluor beginnt am 1. Tag und erreicht sein Maximum am 3. Tag (126). Nach zwei Wochen wird er zunehmend schleimiger. Er verschwindet im allgemeinen mit der Heilung der Portio nach zwei bis sechs Wochen. OSTERGARD u. Mitarb. (158) berichtet von einer Patientin, bei der der Fluor länger als zwölf Wochen dauerte.

c) Blutungen

Während der ersten drei Tage, beim Abstoßen der Nekrose und nach Geschlechtsverkehr in der ersten Woche kann es in 20 - 50 % der Fälle zu leichten Schmierblutungen kommen (102, 126, 203, 216). Andere Autoren konnten dies allerdings nicht bestätigen (178).

Von stärkeren Blutungen berichtet COLLINS u. PAPPAS (37) bei 20 von 526 behandelten Patientinnen. Er führt dies auf Irritationen der noch verwundbaren Portio durch Tampons, Geschlechtsverkehr oder Untersuchungen zurück. Bei über 1300 Portiovereisungen von vier Arbeitsgruppen (37, 81, 102, 126) kam es zu sieben ernstesten Blutungen, die eine Blutstillung durch Umstechen, Verätzen oder Elektrokoagulation erforderten.

d) Infektionen

CURRY u. Mitarb. (55) beobachteten bei 2 von 300 behandelten Patientinnen eine Pyometra, die sich 72 Stunden nach der Kryotherapie der Zervix entwickelte. Beide hatten während der Behandlung eine Intrauterinspirale. 20 andere Patientinnen mit Intrauterinspirale in situ hatten keine Komplikationen. Weiter beobachteten sie bei zahlreichen Patientinnen mit Adnexitis in der Anamnese viermal eine akute Exazerbation. Drei sprachen gut auf Antibiotika an, bei einer Patientin mußte ein Douglasabszeß drainiert werden.

Auch COLLINS und PAPPAS (37) beobachteten bei 4 von 526 kryochirurgisch behandelten Zervizitiden ein Wiederauf-flackern von Parametritis.

HIRSCH u. Mitarb. (102) beobachteten einen Fall von Endometritis nach zervikaler Kryotherapie unter 114 Patientinnen.

Deshalb empfehlen WYSS und ENGELER (216) bei Patientinnen, die im Verlauf der letzten 6 Monate an einer Adnexitis erkrankt waren, vorsichtshalber keine kryochirurgischen Eingriffe vorzunehmen.

VI DISKUSSION

Aus dem ausgewählten Schrifttum ergibt sich, daß die Kryochirurgie, die sich in anderen Fachgebieten schon einen festen Platz erobern konnte, in der Gynäkologie hauptsächlich bei gutartigen Portioveränderungen wie Ektopie und chronischer Cervicitis zur Anwendung kommt.

Gegenüber konventionellen Methoden wie Elektro- bzw. Messerkonisation oder Elektrokoagulation hat die Kryochirurgie der Portio wesentliche Vorteile. Diese sind:

1. ambulante Durchführung
2. geringe Komplikationen
3. gutes kosmetisches Ergebnis
4. hohe Heilungsquote.

Im Gegensatz zur Messerkonisation kann die Kryochirurgie ambulant ohne Anästhesie durchgeführt werden (16, 52, 73, 101, 107, 115, 146, 162, 165, 178, 202, 216). Dennoch sollte sie nicht leichtfertig angewandt werden. Eine strenge Indikation ist notwendig. Vor dem Eingriff muß eine maligne Erkrankung der Portio durch eine zytologische oder histologische Untersuchung ausgeschlossen werden. Auch bei Adnexitis, Gravidität oder Intrauterinspirale ist Kryochirurgie kontraindiziert. Der günstigste Zeitpunkt für den ambulanten kryochirurgischen Eingriff ist unmittelbar nach der Menstruation (202, 216) wegen der geringeren Durchblutung des Portiogewebes.

Für die Patientinnen ist die Kryotherapie wesentlich schmerzärmer und angenehmer als die Elektrokauterisation (73, 146). OSTERGARD u. Mitarb. (165) berichten

daß 17 von 20 Patientinnen, bei denen sowohl Kryochirurgie als auch Elektrokoagulation angewandt wurden, die Kryotherapie vorzogen. Als weiteren Nachteil der Elektrobehandlung sehen FERGUSON u. CRAFT (73) den hierbei aufgetretenden Qualm und Geruch der besonders in der ambulanten Behandlung störend wirkt.

Ernste Komplikationen wie Blutungen oder Infektion sind bei der Kryotherapie so gut wie keine zu erwarten, sonst hätte sie sich nicht in der Neurologie, Ophthalmologie und Dermatologie als Standardmethode durchgesetzt. Die oben genannten Kontraindikationen müssen jedoch beachtet werden. Als für die Patientin unangenehme aber harmlose Nebenwirkung nach der Kryotherapie an der Portio tritt ein dünnflüssiger Fluor auf. Er ist abhängig von der behandelten Fläche. Bei der Elektrokoagulation ist der Fluor vergleichsweise dickflüssiger übelriechend und länger dauernd. Die bei der Elektrokoagulation größerer Bezirke bestehende Gefahr einer stärkeren Blutung (20) ist bei der Kryochirurgie gering. Häufiger treten bei der Kryochirurgie leichtere Blutungen auf, meist als spotting und als postcoitale Blutungen.

Wie aus der Anwendung in der Otorhinologie deutlich wird, ist die Narbenbildung nach Kryotherapie geringer als bei herkömmlichen Methoden. TOWNSEND (203) empfiehlt sogar, an jede Messerkonisation eine Kryotherapie anzuschließen, um Narben und Stenosen des Zervikalkanals zu vermeiden. COLLINS u. PAPPAS (37) behandeln kleine Läsionen der Zervix mit konventionellen Methoden, Mißerfolge und Rezidive mit Kryochirurgie. HIRSCH (101) beschreibt nach Kryotherapie sogar eine Verkleinerung und Neuformierung der Portio, die dabei oft der einer Nulliparen gleicht.

Die Heilungsraten nach Kryochirurgie bei gutartigen Portioveränderungen sind hoch. Bei vergleichenden Untersuchungen (107, 165) zwischen Kryotherapie und Elektrokoagulation ergaben sich folgende Ergebnisse:

<u>Autoren</u>	<u>Kryochirurgie</u>	<u>Elektrokoagulation</u>
OSTERGARD et al.	90 %	33 %
JACKSON	83 %	62 %

Die höhere Heilungsquote bei der Kryochirurgie wird von OSTERGARD u. Mitarb. (165) auf die geringere Tiefe der Gewebnekrose bei der Elektrokoagulation zurückgeführt. Bei der Kryochirurgie mit Freon Kohlendioxyd oder flüsigem Stickstoff wird das Gewebe bis zu einer Tiefe von 2 - 3 mm zerstört (16, 107, 165, 216).

Während man die Kryochirurgie als Mittel der Wahl zur Sanierung gutartiger Portioveränderungen ansehen kann, bleibt ihre Anwendung bei prämaligen und malignen Erkrankungen (dysplastisches Epithel, Carcinoma in situ) umstritten (50, 52, 69, 115, 216).

CRISP u. Mitarb. (52), KAUFMANN u. Mitarb. (115) sowie OSTERGARD (166) verlassen sich auf die vorausgehende Kolkoskopie und gezielte Biopsie. Sie wenden Kryochirurgie nur in Fällen an, wo der suspekte Gewebsbezirk kolposkopisch eingesehen werden kann. Bevor sich die Autoren zur Kryochirurgie entschließen, wird der Befund auf jeden Fall durch Biopsien von der Portio und dem Zervikakanal abgesichert.

Nach unserer Ansicht ist die Meinung von WYSS und ENGELER (216) überzeugend. Sie glauben, daß Veränderungen im Sinne eines dysplastischen oder atypischen

Epithels nur durch die Konisation mit dem Messer exakt abgeklärt werden können, und daß die Kryotherapie in der Behandlung des dysplastischen Epithels bzw. des Carcinoma in situ wohl sanierend wirkt, aber aus Gründen der unbefriedigenden Abklärung nicht angewandt werden sollte (69).

MILLER u. ELSTEIN (146) sowie FERGUSON u. CRAFT (73) sind der Ansicht, daß die Vorteile der Kryochirurgie die hohen Kosten des Systems nicht rechtfertigen. Zu den Kosten für das Gerät und die Kryosonden kommen die laufenden Kosten für Wartung und Kühlmittel. Der Nachschub an flüssigen Stickstoff ist oft problematisch, da er nicht für längere Zeit gelagert werden kann. Durch diese Nachschubschwierigkeiten und durch technische Pannen wurden auch wir gezwungen unsere Versuchsreihe abzubrechen. Relativ oft traten Verlegungen der Stickstoffleitungen durch Luftfeuchtigkeit bzw. durch Eiskristalle auf. Wenn der gefüllte Stickstoffbehälter offen in einen Raum mit relativ hoher Luftfeuchtigkeit steht, bilden sich im Vorratsbehälter Eiskristalle, die beim Betrieb die Leitungen verstopfen. Ähnliche Probleme treten auch bei dem mit flüssigem Kohlendioxyd betriebenen Kryosystem auf (216). Auch ist es bei vakuumisolierten Geräten erforderlich, von Zeit zu Zeit die Isolierräume nachzupumpen, da die Metalloberfläche ausgasen und auch durch Metall Gasdiffusion stattfindet. Die Teile müssen dann zum Nachevakuierten ins Werk eingesandt werden und fallen für diese Zeit aus.

Trotz dieser Nachteile bevorzugen wir wegen der größeren Anwendungsmöglichkeiten flüssigen Stickstoff als Kältemittel. Denn durch seine extrem tiefe Temperatur und seine große Gefrierkapazität kann im Vergleich zu

anderen Kältemitteln wie Kohlendioxyd, Lachgas oder Freon ein größerer Tiefeneffekt erzielt werden. Er eignet sich dadurch auch für eine palliative Karzinomtherapie.

Bei kritischer Würdigung der im Schrifttum mitgeteilten wie auch persönlich gewonnenen Erfahrungen bedeutet die Anwendung der Kryochirurgie in unserem Fachgebiet eine sinnvolle und vertretbare Bereicherung des Spektrums an therapeutischen Methoden in der Gynäkologie. Nach weiterer technischer Verbesserung der angebotenen kryotherapeutischen Geräte kann die Kryochirurgie durch ihre leichte Anwendbarkeit, geringe Komplikationsquote und durch ihre guten Heilungsergebnisse bei bestimmten gutartigen Veränderungen der Vulva, Vagina und vor allem der Cervix uteri zur Behandlungsmethode der Wahl werden. Während ihr Einsatz im Rahmen der palliativen Karzinomtherapie gerechtfertigt erscheint, muß ihre Anwendbarkeit bei der Behandlung von prä malignen Erkrankungen wie Dysplasien und Carcinomata in situ zur Zeit noch mit Vorsicht und Zurückhaltung beurteilt werden. Die bis jetzt vorliegenden Behandlungsergebnisse bei diesen Erkrankungen sind zwar vielversprechend, aber zahlenmäßig noch zu klein.

VII ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird ein Überblick über Grundlagen, Entwicklung und Stand der Kryochirurgie in verschiedenen Fachgebieten gegeben.
2. Die Kryochirurgie ist im gynäkologischen Fachgebiet indiziert bei bestimmten gutartigen Veränderungen der Vulva, Vagina und der Cervix uteri. Sie ist schmerzlos, zuverlässig und ambulant durchführbar. Das kosmetische Ergebnis ist gut.
Die Heilungsquote beträgt bei ca 2600 im Schrifttum ausgewerteten, kryochirurgisch behandelten benignen und prämaligen Portioerkrankungen etwa 85 %. Unseres Erachtens ist jedoch bei prämaligen Erkrankungen wie Dysplasien und Carcinomata in situ wegen der Unsicherheit der vollkommenen Entfernung die Messerkonisation zur Zeit noch vorzuziehen.
Bei ausgedehnten Vulva-, Vaginal- und Zervixkarzinomen kann die Kryochirurgie zur Verminderung von Blutung, Sekretion, Geruch und Schmerzen palliativ eingesetzt werden.
3. Nach kryochirurgischer Behandlung sind ernste Komplikationen wie starke Blutungen und Infektionen selten, Schmierblutungen und dünnflüssiger Fluor in der ersten Zeit häufig.
4. Bei eigenen Messungen an 11 kryochirurgisch behandelten Patientinnen konnten wir nachweisen, daß bis zu einer Gefrierdauer von 3 Minuten in Blase und Mastdarm kein Temperaturabfall auftritt. Auf die Distanzierung der Gefriersonde von der Vaginalwand muß geachtet werden. Die Messung der Tiefe des gefrorenen Portiogewebes ist technisch

schwierig und ungenau. Es genügt, wenn man die Gefriertiefe (2 - 3mm) nach der weißen Gefrierzone beurteilt, die um den freien Sondenrand herum entsteht. Die weiter vorgesehenen Untersuchungen mußten wegen zunehmender technischer Unzulänglichkeiten des zur Verfügung stehenden Gerätes unterbleiben.

VIII. Schrifttum

- (1) ALLINGTON, H.V.: Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases.
California Med. 72 (1950), 153-158, zit. nach: HALL (77)
- (2) AMOILS, S.P.: Technique for cryothermic round-pupil cataract extraction.
Amer.J.Ophthalm. 60 (1965), 846-852
- (3) ARROUY, M.: Indications de la cryothérapie.
Gazette médicale de France 75 (1968), 4339-4346
- (4) ASAHINA, E.: Freezing process and injury in isolated animal cells.
Federation Proc. 24, Suppl. (1965), 183-187
- (5) ARNOTT, J.B.: The treatment of cancer by the regulated application of an anesthetic temperature.
Churchill, London, 1851, zit. nach: WILD (196)
- (6) BARRON, R.F.: Cryoinstrumentation.
In: Leden-Cahan. Cryogenics in surgery, S. 80-120.
Huber, Bern-Stuttgart-Vienna, 1971

- (7) BELLOWS, J.G.: The application of cryogenic techniques in ophthalmology.
Amer.J.Ophthalm. 57 (1964), 29-33
- (8) BELLOWS, J.G.: Introduction to cryosurgery.
Int.Surg. 47 (1967), 310-316
- (9) BELLOWS, J.G.: Cryosurgical instruments.
Theoretical and clinical considerations.
Int.Surg. 47 (1967), 416-424
- (10) BELLOWS, J.G. Cryotherapy of herpesvirus in
1242 cases.
Int.Surg. 50 (1968), 489-494
- (11) BENTIVOGLIO, G.: Histological changes in the uterine cervix after cryotherapy.
Minerva Med. 65 (1974), 3674-3675
- (12) BIETTI, G.B.: Development and present state of cryosurgery in ophthalmology.
In: Haschek. Latest Developments in Cryosurgery, S. 233-251.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1972
- (13) BORROW, M.L., A. GOLDBAUM, V. SHORT: Treatment of cervicitis by the carbon-dioxide-snow cauterization method.
Obstet.and Gynecol. 18 (1961), 726-728

- (14) BOEKE, W.: Ergebnisse der prophylaktischen kryoretinopexie.
Klin.Monatsbl.Augenheilk. 159
(1971) 12-21
- (15) BOENNINGHAUS, H.-G.: Einführung und Stellungnahme zur Kryotonsillektomie.
Dtsch.Med.J. 23 (1972), 189-190
- (16) BOGDAN, C., G. SZALMAY, H.A. HIRSCH: Erfahrungen mit der kryochirurgischen Behandlung gutartiger Portioveränderungen.
Schweiz.Z.Gynäk.Geburtsh. 2
(1971), 515-518
- (17) BOUCHE, J., C. FRECHE, G. CHAIX, J.L. DERVAUX: La chirurgie par cryothérapie de l'artère temporale superficielle dans les algies temporo-parietales.
Amn.Otolaryngol.Chir.Cervicifac. 91 (1974), 56-59
- (18) BOWDEN, B.J.: Cryocautery in the treatment of cervical condyloma accuminatum. A case report.
J.Amer.Osteopath.Assoc. 74
(1975), 423-426
- (19) BREINING, H., B. HELPAP, S. LYMBEROPOULOS, A. MINDER-JAHN: Bei Kryochirurgie der Niere tritt nur ein minimaler Parenchymverlust auf.
Medical Tribune 8, Nr. 22 a
(1974), p. 34

- (20) CAHAN, W.G.: Cryosurgery of the uterus: Description of the technique and potential application.
Amer.J.Obstet.Gynec. 88 (1964), 410-414
- (21) CAHAN, W.G., A.F. MONTESA-CRUZ: Cryotonsillectomy in dogs.
Arch.Otolaryng. 81 (1965), 372-378
- (22) CAHAN, W.G.: Cryosurgery of malignant and benign tumors.
Federation Proc. 24, Suppl. (1965), 241-248
- (23) CAHAN, W.G., A. BROCKUNIER: Cryosurgery of the uterine cavity.
Amer.J.Obstet.Gynec. 99 (1967), 138-153
- (24) CAHAN, W.G., et al.: Intractable bladder hemorrhage treated by cryosurgery: A preliminary report.
J.Urol. 103 (1970), 606-611
- (25) CAHAN, W.G.: Cryosurgery: The treatment of massive recurrent cancer.
In: Leder-Cahan. Cryogenics in surgery, S. 182-234.
Huber, Bern-Stuttgart-Vienna, 1971

- (26) CAHAN, W.G.: The cryosurgical management of massive recurrent cancer, S. 295-300.
In: Haschek. Latest developments in cryosurgery.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1972
- (27) CAILLETET, L.P.: De la condensation de l'oxygène et de l'oxyde de carbone.
Zit. nach Comptes Rendues 85 (1877), p. 1213
- (28) CALAMS, J.A., M.J. FLANAGAN, J.H. McDONALD: Rapid freezing of the prostate: An experimental study.
J.Urol. 96 (1966), 512-518
- (29) CARAVATI, C.J., B.T. WOOD, D.R. RICHARDSON: Onychodystrophies secondary to liquid nitrogen cryotherapy.
Arch.Dermatol. 100 (1969) 441-442
- (30) CHANDLER, J.R.: Cryosurgery of malignant neoplasms of the head and neck.
J.Amer.med.Ass. 221 (1972), 387-390
- (31) CHEATHAM, G.J.: Cryotherapy of the cervix.
Rocky Mtn.med.J. 67 (1970) 43-45

- 54 -
- (32) CHERIF-CHEIKH, J.L., J.Y. LAINÉ: L'azote liquide en dermatologie.
E.P.U. 8 (1970), 2915-2919
- (33) CHIVOT, M., C. DEGOS, A. BEDARD, J.-F. BOCQUET: Les indications therapeutiques de l'azote liquide en dermatologie.
Rev.Médecine 6 (1969), 371-377
- (34) CLASEN, R.A., D.V.L. BRAUN, S. LEAVITT, G.M. HASS: The production by liquid nitrogen of acute closed cerebral lesions.
Surg.Gynec.Obstet. 96 (1953), 605-616
- (35) CLAUSSEN, C.F., H. LENZ: Untersuchungen zur Kryochirurgie.
III. Mitteilung: Histologische Beobachtungen.
Z.Laryng.Rhinol. 49 (1970), 398-407
- (36) COLLINS, R.J., A. GOLAB, H.J. PAPPAS, F.P. PALOUCEK: Cryosurgery of the human uterin cervix.
Obstet. and Gynecol. 30 (1967), 660-667
- (37) COLLINS, R.J., H.J. PAPPAS: Cryosurgery for benign cervitis with follow-up of six and half years.
Amer.J.Obstet.Gynec. 113 (1972), 744-750

- (38) CONWAY, L.W., W.F. COLLINS: Results of transsphenoidal cryohypophysectomy for carcinoma of the breast.
New Engl.J.Med. 281 (1969), 1-7
- (39) COOPER, I.S., A.St. LEE: Cryothalamectomy hypothermic congelation: a technical advance in basal ganglia surgery.
J.Amer.Geriat.Soc. 9 (1961), 714-719
- (40) COOPER, I.S., A.St.J. LEE: Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues.
J.Nerv.Ment.Dis. 133 (1961), 263-295
- (41) COOPER, I.S., F. GRISSMAN, E. GOREK, R. WILLIAMS: Cryogenic congelation and necrosis of cancer: a preliminary report.
J.Amer.Geriat.Soc. 10 (1962), 289-293
- (42) COOPER, I.S.: A cryogenic method for physiologic inhibition and production of lesions in the brain.
J.Neurosurgery 19 (1962), 853-858
- (43) COOPER, I.S., S. STELLAR: Cryogenic freezing of brain tumors for excision or destruction in situ.
J.Neurosurgery 20 (1963), 921-930

- (44) COOPER, I.S.: Cryogenic surgery: A new methode of destruction of benign or malignant tissues.
New Engl.J.Med. 268 (1963), 743-749
- (45) COOPER, I.S.: Cryogenic surgery in the geriatric patient.
J.Amer.Geriat.Soc. 12 (1964), 813-855
- (46) COOPER, I.S.: Cryogenic surgery for cancer.
Federation Proc. 24. Suppl. (1965), 237-240
- (47) COOPER, I.S., T. HIROSE: Application of cryogenic surgery to resection of parenchymal organs.
New Engl.J.Med. 274 (1966), 15-18
- (48) COOPER, I.S.: Cryogenic surgery: Introduction.
In: Leden-Cahan. Cryogenics in surgery, S. 13-15.
Huber, Bern-Stuttgart-Vienna, 1971
- (49) COOPER, I.S.: The present status of cryosurgery.
In: Haschek. Latest developments in cryosurgery, S. 1-22.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1972
- (50) CREASMAN, W.T., J.C. WEED, S.L. CURRY, W.W. JOHNSTON, R.T. PARKER: Efficacy of cryosurgical treatment of severe cervical intraepithelial neoplasia.
Obstet. and Gynecol. 41 (1973) 501-506

- (51) CRISP, W.E., L. ASADOURIAN, W. ROMBERGER: Applica-
tion of cryosurgery to gynecologic malignancy.
Obstet. and Gynecol. 30 (1967)
668-673
- (52) CRISP, W.E., M.S. SMITH, L. ASADOURIAN, C.B.
WARRENBURG: Cryosurgery treatment of pre-
malignant disease of the uterine cervix.
Amer.J.Obstet.Gynec. 107
(1970) 737-740
- (53) CRISP, W.E.: Cryosurgical treatment of neo-
plasia of the uterine cervix.
Obstet.and Gynecol. 39 (1972)
495-499
- (54) CROSS, J.N., A. GLYNNE, K.W.M. GROSSART, W.B.
JENNET, R.J. KELLETT, J.H. LAZARUS, J.A. THOMSON,
M.H.C. WEBSTER: Treatment of acromegaly by
cryosurgery.
Lancet 1 (1972) 215-216
- (55) CURRY, S.L., J.C. WEED, W.T. CREATMAN: Pyometra: a
complication of cervical cryo-
surgery.
Obstet. and Gynecol. 40
(1972) 499-501
- (56) DATHE, G., V. PALM: Differentialindikation zur
Kryotherapie des Prostataade-
noms.
Therapiewoche 26 (1967) 4254-
4256

- (57) DETLEFSON: zitiert bei Duzarek (67)
- (58) DEUTSCHMANN, R.: Die Behandlung der Netzhautablösung mit Kohlensäureschnee. Klin.Monatsbl.Augenheilk. 94 (1935) 349-355
- (59) DE QUERVAIN, F.: Le traitement du cancer de la vessie par la neige d'acide carbonique. Rev.Med.Suisse Romande 47 (1927) 259-264
- (60) DEWAR, J.: zitiert bei Barron (6)
- (61) DOW, J.A.: Effects of surgical capsular temperature on cryosurgery of the prostate. J.Urol. 100 (1968) 66-71
- (62) DOW, J.A., K. WATERHOUSE: An experimental study in lethal freezing temperature of prostate gland. J.Urol. 103 (1970) 454-457
- (63) DOW, J.A.: The functional anatomy of urologic cryosurgical unit and relation to the technique, complications and results of cryosurgery of the prostate. J.Urol. 104 (1970) 572-577

- (64) DROEGENMUELLER, W., B.E. GREER, E.L. MAKOWSKI:
Preliminary observations of cryo-
coagulation of the endometrium.
Amer.J.Obstet.Gynec. 107 (1970)
958-961
- (65) DROEGENMUELLER, W., B.E. GREER, E.L. MAKOWSKI:
Cryosurgery in patients with dys-
functional uterine bleeding.
Obstet.and Gynecol. 38 (1971) 256-
258
- (66) DROEGENMUELLER, W., E.L. MAKOWSKI, R. MACSALKA:
Destruction on the endometrium by
cryosurgery.
Amer.J.Obstet.Gynec. 110 (1971)
467-469
- (67) DUZAREC, Z.: Kryotherapie, Laserstrahlen und
Lichtkoagulation.
Ärztl.Praxis 25 (1973) p. 4395
- (68) EDITORIAL: Cold as a surgical instrument.
New Engl.J.Med. 268 (1963) p. 290
- (69) EDITORIAL: Cryosurgery in gynaecology.
Lancet 2 (1973) 1247-1248
- (70) ERNST, F.D., P. GAENGLER, W. PILZ: Ober Grundlagen
und Voraussetzungen der therapeu-
tischen Anwendung extrem tiefer
Temperaturen.
Dtsch.Stomatol. 20 (1970) 457-467

- (71) FARRANT, J.: Cryobiology: the basis for cryosurgery.
In: Leden-Cahan. Cryogenics in surgery, S. 15-41.
Huber, Bern-Stuttgart-Vienna 1971
- (72) FARRANT, J.: Some mechanisms of freezing injury.
In: Haschek. Latest Developments in Cryosurgery, S. 23-31.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1972
- (73) FERGUSON, I.L.C., I.L. CRAFT: A new "cold coagulator" for use in the outpatient treatment of cervical erosion.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 81
(1974) 324-327
- (74) FRASER, J.: The complications of cryoprostatectomy.
In: Haschek. Latest Developments in Cryosurgery, S. 23-31
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1972
- (75) GAGE, A.A.: Cryotherapy for oral cancer.
J.Amer.med.Ass. 204 (1968) 103-107
- (76) GALT, Ch.E.: Iatrogenic hematometra. Cryogenic corking of the cervix: case report.
Rocky Mtn.med.J. 72 (1975) p. 72

- (77) GANZ, H.: Kryochirurgie in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.
Dtsch.Ärztebl. 43 (1974) 3071-3078
- (78) GERLACH, J., D. MEINHARDT, G. PESCHEL, H. SPULER, K. STUCKE: Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin. I. Mitteilung. Abkühlung und Eisbildung durch Kältesonden in wäßrigen Lösungen.
Z.ges.exp.Med. 140 (1966) 230-247
- (79) GERLACH, J., G. PESCHEL, E. SCHUBERT, H. SPULER, K. STUCKE: Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin. II. Mitteilung. Das Verhalten von Geweben in vitro bei lokalisierter Abkühlung und Vereisung.
Z.ges.exp.Med. 140 (1966) 248-255
- (80) GERLACH, J., K. HANSEN, D. SEGMILLER, H. SPULER: Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin. III. Der Einfluß von Durchblutungsänderungen auf den Kälteeffekt im Tierexperiment.
Z.ges.exp.Med. 144 (1967) 46-53

- (81) GHONEIM, M.A., S.-K. ADEL, A.J. SOBRERO: Cryocautery in the treatment of chronic cervicitis.
Fertility and Sterility 22
(1971) 556-564
- (82) GILL, W., W.B. LONG: A critical look at cryosurgery.
Int.Surg. 56 (1971) 344-351
- (83) GONDER, M.J., W.A. SOANES, V. SMITH: Experimental prostate cryosurgery.
Invest.Urol. 1 (1964) 610-619
- (84) GONDER, M.J., W.A. SOANES, S. SHULMAN: Cryosurgical treatment of the prostate.
Invest.Urol. 3 (1966) 372-377
- (85) GONDOS, B., L.R. SMITH, D.E. TOWNSEND: Cytologic changes in cervical epithelium following cryosurgery.
Acta cytol. 14 (1970) 386-389
- (86) GRAHAM, G.F.: Liquid nitrogen and nitrous oxide spray in the treatment of acne vulgaris.
In: Latest Developments in Cryosurgery, S. 351-358.
Haschek. Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1972
- (87) GREEN, A.: La cryotherapie et ses indications en oto-rhino-laryngologie.
Rev.Med.Suisse Romande 93
(1973) 799-805

- (88) GREEN, N.A.: Cryosurgery of the prostate gland in the unfit subject. J.Urol. 42 (1970) 10-20
- (89) HALL, A.F.: Advantages and limitation of liquid nitrogen in the therapy of skin lesions. Arch.Dermatol. 82 (1960) 9-16
- (90) HALL, F.E.: The use of quick freezing methods in gynecologic practice. Amer.J.Obstet.Gynec. 43 (1942) 105-111
- (91) HANSEN, J.E.: Cryosurgical therapy of benign lesions of the skin and mucous membranes. Int.Surg. 56 (1971) 402-406
- (92) HARLY, S., S.E. AASTRUP: Cryosurgery. Principles and application to tonsillectomy. Acta radiol. Suppl. 313 (1972) 253-259
- (93) HAUSAMEN, J.-E., W. OHLER, J. REUTER: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die hämostyptische Eigenschaft der extremen Kälte. Dtsch.Zahnärztl.Z. 29 (1974) 1078-1084

- (94) HAUSAMEN, J.-E.: Cryotherapy for treatment of intra-oral leucoplacia and the Morbus-Bowen.
Minerva Med. 65 (1974) 3715-3717
- (95) HASCHEK, H.: Kältechirurgie der Prostata. Vorläufige Mitteilung.
Urologe 7 (1968) 103-107
- (96) HASCHEK, H.: Klinische Erfahrungen mit der Anwendung extremer Kälte in der Urologie.
Med.Klin. 64 (1969) 1959-1962
- (97) HASCHEK, H.: Kryochirurgie der Geschwulstbildungen am Blasenhal (Versuch einer Bewertung der Methode).
Urologe 9 (1970) 74-76
- (98) HASCHEK, H.: Prostataadenom: Kryoresektion.
Ärztl.Praxis 26 (1974) p. 2029
- (99) HASS, G.M., C.B. TAYLOR: A quantitative hypothermal method for the production of local injury of tissue.
Arch.Path. 45 (1948) 563-580
- (100) HENDERSON, R.L.: Cryosurgical treatment of hemangiomas.
Arch.Otolaryng. 93 (1971) 511-513

- (101) HIRSCH, H.A.: Kryochirurgie - eine neue Behandlungsmethode auch in der Gynäkologie.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 32
(1972) 997-1007
- (102) HIRSCH, H.A., C. BOGDAN, G. SZALMAY: Kryosurgery in benign lesions of the cervix.
In: Haschek. Latest Developments in Cryosurgery, S. 345-346.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1972
- (103) HICKS, J.N.: Cryotherapy for severe posterior nasal epistaxis. Clinical and experimental study.
Laryngoscope 81 (1971) 1881-1902
- (104) HOCHBERG, K., MOSTAGHI, L. ROHL: Die Wirkung extremer Kälte auf Tumoren: Experimentelle Untersuchungen am Fremdkörpersarkom der Ratte.
Urologe 8 (1869) 344-346
- (105) HOLLEY, M.R.: Management of the patient with abnormal Papanicolau smear.
Amer.J.Obstet.Gynec. 110
(1971) 976-983

- (106) HULKA, J.F., K.F. OMRAN: Sterilization by cryosurgery. A report of animal fertility studies.
Fertil.and Steril. 22 (1971)
170-177
- (107) JACKSON, W.D.: Comparative trial of cryosurgery and diathermy cauterization in the treatment of cervical erosion.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 79
(1972) 756-760
- (108) JORDAN, W.P., G.H. MILLER, D.M. DRYLIE: Cryosurgery of the prostate. A preliminary report.
J.Urol. 98 (1967) 512-515
- (109) JORDAN, W.P., D. WACKER, G.H. MILLER, D.M. DRYLIE: Cryotherapy of benign tumors of the prostate.
Surg.Gynec.Obstet. 125 (1967)
1265-1268
- (110) JULIUSBERG, M.: Gefrierbehandlung bei Hautkrankheiten.
Berl.Klin.Wschr. 10 (1903)
260-263
- (111) KAPLAN, J.H., L. KAPLAN: Cryogenic, electrocoagulative and spontaneous necrosis of a bladder neoplasm. A preliminary comparative study.
J.Urol. 95 (1966) 531-535

- (112) KAPLAN, J.H., S. BROSMAN, L. KAPLAN, H. KUDISH:
The effect of cryogenic freezing of the dog bladder.
J.Urol. 97 (1967) 261-270
- (113) KAROW, A.M., E.W. WEBB: Principales and problems of hypothermic organ preservation.
Surg.Gynec.Obstet. 119 (1964) 609-620
- (114) KAUFMANN, R.H., J.S. CONNER: Cryogenical treatment of cervical dysplasia.
Amer.J.Obstet.Gynec. 109 (1971) 1167-1174
- (115) KAUFMANN, R.H., T. STRAMA, P.K. NORTON, J.S. CONNER:
Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia.
Obstet.and Gynecol. 42 (1973) 881-886
- (116) KEE, C.E.: Liquid nitrogen therapy.
Arch.Dermatol. 96 (1967) 198-209
- (117) KELMAN, C.D., I.S. COOPER: Cryogenic ophtalmic surgery.
Amer.J.Ophththalm. 56 (1963) 731-739
- .

- (118) KIRCHNER, F.R.: Combined method proves helpful against papillomas.
J.Amer.med.Ass. 214 (1970)
p. 990
- (119) KISHEV, S.V., J.D. COUGHLIN, J.A. DOW: Late results following cryosurgery of the prostate (A clinical and panendoscopic study of 80 patients).
J.Urol. 104 (1970) 893-898
- (120) KLEIN, W., R. FAHLBUSCH, O. GRATZL: Entwicklung und Erprobung einer Kryosonde für transsphenoidale Eingriffe.
Fortschr.Med. 90 (1972) 779-780
- (121) KOFLER, K.: Die Kryochirurgie in der Urologie. Kältebiologische Grundlagen und morphologische Befunde.
Med.Klin. 64 (1969) 1955-1959
- (122) KRAWICZ, T.: Intracapsular extraction of intumescent cataract by application of low temperature.
Brit.J.Ophthalm. 45 (1961) 279-283
- (123) KREYBERG, L.: Local freezing.
Proc.Roy.Soc.Biol. 147 (1957)
546-547

- (124) LASH, A.F.: Cryosurgery in the treatment of gynecologic malignancies.
Int.Surg. 57 (1972) 550-553
- (125) LASH, A.F.: The immediate control of hemorrhage from gynecologic malignancies by cryosurgery.
Int.J.Gynec.Obstet. 10 (1972) 72-75
- (126) LAUBSTEIN, M.B., S.J. PETRIE: Cryosurgical experience with private gynecological patients.
In: Haschek. Latest developments in cryosurgery, S. 339-344.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1972
- (127) LAUBSTEIN, M.B., S.J. PETRIE: Obstetrical experience following cervical cryosurgery.
Minerva Med. 65 (1974) 3672-3673
- (128) LEGROS, R., F. COUPEZ: A propos de la coagulation du col uterin. Electrocoagulation, cryothérapie.
Rev.franc.gynec. 69 (1974) 121-127
- (129) LEGROS, R., F. COUPEZ: Traitement de l'ectropion et des dysplasies benignes du col de l'uterus par cryothérapie.
Sem.Hôp.Paris, 50 (1974) 1279-1283

- (130) LENZ, H.: Die Kryotonsillektomie.
Z.Laryng.Rhinol. 50 (1971)
176-181
- (131) LEYDEN, J.J., O.H. MILLS, A.M. KLIGMAN: Cryoprobe
treatment of acne conglobata.
Brit.J.Dermatol. 90 (1974)
335-341
- (132) LEWIS, R.B.: Discussion. In: Cold injury.
Transactions of the first
conference, June 4-5, 1951,
S. 24-26.
Josiah Macy. Jr. Foundation,
New York, 1952 zit. nach Co-
oper (29)
- (133) LINDE, C.v.: Entwicklung der Kältetechnik.
Zeitschr.f.d.ges.Kälteindu-
strie, 6 (1899) 201-207
- (134) LORTAT-JACOBS, L., G. SOLENTE: La Cryothérapie.
Masson & Cie., Paris 1930
- (135) LOVELOCK, J.E.: Biophysical aspects of the
freezing and thawing of li-
ving cells.
Proc.Roy.Soc.Med. 47 (1954)
60-62
- (136) LOVELOCK, J.E.: The denaturation of lipid-
protein complexes as a cause
of damage by freezing.
Proc.Roy.Soc.Biol. 147
(1957) 427-433

- (137) LYMBEROPOULOS, S.: Die Kryochirurgie der Niere.
Urologe 7 (1968) 224-225
- (138) MARLOW, J.: Cryosurgery recommended for
cervical erosion.
J.Amer.med.Ass. 216 (1971)
p. 601
- (139) Mc DONALD, D.F., T.L. MOBLEY, J.H. RUDOLPH: Cryo-
therapy of a heterografted
human bladder tumor.
J.Urol. 95 (1966) 526-530
- (140) Mc DONALD, J.H., C.B. TAYLOR, N.J. HECKEL: Rapid
freezing of the bladder. An
experimental and clinical
study.
J.Urol. 64 (1950) 326-337
- (141) MATTHÄUS, W., S. KLEIN, K. GRAPNER, H. DIETZE:
Vergleichende Untersuchungen
über die Wirksamkeit der Käl-
teapplikation und der Jod-Ab-
rasio in Kombination mit un-
spezifischer und viro-stati-
scher Nachbehandlung bei der
Keratitis dentritica.
Ophthalmologica 161 (1970)
484-490
- (142) MAZUR, P.: Causes of injury in frozen
and thawed cells.
Federation Proc. 24 Suppl.
(1965) 175-182

- (143) MERYMAN, H.T.: Physical limitations of the rapid freezing method.
Proc.Roy.Soc.Biol. 147 (1950)
452-459
- (144) MERYMAN, H.T.: Mechanics of freezing in living cells and tissues.
Science 124 (1956) 515-521
- (145) MILLER, D.: Cryosurgery for the treatment of neoplasms of the oral cavity.
Otolaryng.clin.North Amer. 5
(1972) 377-388
- (146) MILLER, J.F., M. ELSTEIN: A comparison of electrocautery and cryocautery for the treatment of cervical erosions and chronic cervicitis.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 80
(1973) 658-663
- (147) MOLNAR, S., H. OBEL, C.C. SCHNEIDER, G. FLACHEN-ECKER, K.P. LANGE, J.H. ZIEMANN: Studien zur Anwendbarkeit der Kryochirurgie in der Urologie.
Urologe 7 (1968) 215-223
- (148) MULER, H., G. COTIN, H. PRACHE: Cryotherapie du promontoire, critique de quelques observations.
Ann.Otolaryngol.Chir.Cervico-fac. 86 (1969) 746-750

- (149) MULER, H., G. COTIN, H. PRACHE, J. GILLET: Cryo-
therapie du promontoire pour
vertiges peripheriques. Sur 9
cas.
Ann.Otolaryngol.Chir.Cervico-
fac. 89 (1972) 455-464
- (150) NATIELLA, J.R., A.A. GAGE, J.E. ARMITAGE, G.W.
GREENE: Tissue response to cryosurgery
of oral cavity in rhesus mon-
keys.
Arch.Path. 98 (1974) 183-188
- (151) NEEL, H.B., A.S. KETCHAM, W.G. HAMMOND: Requisi-
tes for successful cryogenic
surgery of cancer.
Arch.Surg. 102 (1971) 45-48
- (152) NORGAARD, O.: Behandlung von verreciae vulga-
res mit Kohlensäureschnee und
Aceton.
Hautarzt 20 (1969) 88-90
- (153) NORUM, M.L., D.L. MOYER, D.L. TOWNSEND, F.M.
HIROSE: Ultrastructural changes in nor-
mal human ectocervical epithe-
lium immediately following
cryosurgery.
Laboratory Investigation 21
(1969) 11-18
- (154) OPELT, P.: Die kältechirurgische Behand-
lung des Prostata-Adenom*.
Dtsch.med.Wschr. 92 (1967)
1580-1581

- (155) OPELT, P., N. ZEMAN: Bericht über den V. Kongreß
der Internationalen Gesell-
schaft für Endoskopie und Rönt-
genkinematographie in Stuttgart
2.5.1968-5.5.1968.
Urologe 7 (1968) 225-227
- (156) OPELT, P., J. SÖKELAND, N. ZEMANN: Kryochirurgi-
sche Behandlungsverfahren in
der Urologie.
Dtsch.med.Wschr. 94 (1969)
1497-1502
- (157) OPENCHOWSKI, P.: Sur l'action localisée du
froid, appliqué sur la surface
de la région corticale du cer-
veau.
Compt.rend.Soc.de Biol. 5
(1883) 38-43
- (158) OSTERGARD, D.R., D.E. TOWNSEND, F.M. HIROSE: The
treatment of chronic cervicitis
by cryotherapy.
Cryobiology 4 (1967) 97-102
- (159) OSTERGARD, D.R., D.E. TOWNSEND: The use of freon
for the cryosurgical treatment
of chronic cervicitis.
J.Cryosurgery 1 (1968) 67-69
- (160) OSTERGARD, D.R., D.E. TOWNSEND: The cryosurgical
treatment of vulvar condylomata
acuminata.
Cryobiology 4 (1968) 273-274

(161) OSTERGARD, D.R., D.E. TOWNSEND: Malignant melanoma of the femal urethra treated by cryosurgery with radical vulvectomy and anterior exenteration. Report of a case. Obstet.and Gynecol. 31 (1968) 75-78

(162) OSTERGARD, D.R., D.E. TOWNSEND, F.M. HIROSE: Treatment of chronic cervicitis by cryotherapy. Amer.J.Obstet.Gynec. 102 (1968) 426-432

(163) OSTERGARD, D.R., D.E. TOWNSEND: The treatment of vulvar condylomata acuminata by cryosurgery. A preliminary report. Cryobiology 5 (1969) 340-342

(164) OSTERGARD, D.R., D.E. TOWNSEND, F.M. HIROSE: The long-term effects of cryosurgery of the uterine cervix. J.Cryosurgery 2 (1969) 17-22

(165) OSTERGARD, D.R., D.E. TOWNSEND, F.M. HIROSE: Comparison of electrocauterisation and cryosurgery for the treatment of benign disease of the uterine cervix. Obstet. and Gynecol. 33 (1969) 58-63

- (166) OSTERGARD, D.R.: Colposcopy and cryosurgery for the treatment of preinvasive cervical neoplasia.
In: Haschek. Latest Developments in Cryosurgery, S. 333-338.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1972
- (167) PALOUCHEK, F.P., W. BATAYOLA, R.J. COLLINS, H.J. PAPPAS: Historical aspects of cryotherapy in the gynecology.
J.Cryosurgery 1 (1968) 148-159
- (168) PAPPAS, H.J., R.J. COLLINS, F.P. PALOUCHEK: Cryosurgical treatment of chronic cervicitis.
Int.Surg. 49 (1968) 513-515
- (169) PECK, G.L.: Hypertrophic scar after cryotherapy and topical tretinoin.
Arch.Dermatol. 108 (1973) 819-822
- (170) PIQUET, J.J., M. MOCHEZ, A. DESAULTY, G. DEGROIX: Cryotherapie en otorhinolaryngologie.
J.Franc.Otorhinolaryngol. 20 (1971) 665-670
- (171) RENZIEHAUSEN, K.: Zur Kryotherapie des Vulvakarzinoms.
Zbl.Gynäk. 96 (1974) 1121-1129

- (172) RENZIEHAUSEN, K.: Erste Behandlungsergebnisse der Präkanzerosen an der Vulva nach Kryotherapie.
Zbl.Gynäk. 96 (1974) 1130-1134
- (173) RENZIEHAUSEN, K.: Die Kryotherapie spitzer Kondylome und anderer gutartiger Neubildungen an der Vulva.
Zbl.Gynäk. 96 (1974) 1135-1139
- (174) RENZIEHAUSEN, K.: Kryobiologische Grundlagen und physikalisch technische Aspekte aus der Sicht der Gynäkologie.
Dtsch.Gesundh.-Wes. 29 (1974) 1680-1689
- (175) REUTER, H.J.: Urologische Kältechirurgie.
E.Voitjech, Wien, 1970
- (176) REUTER, H.J.: Endoscopy proves useful in cryosurgery of prostate tumors.
J.Amer.med.Ass. 215 (1971) p. 2049
- (177) ROUVALIS, P.: Der heutige Stand der Kältechirurgie der Prostata und unsere Erfahrung in 400 Fällen.
Urologe 9 (1970) 279-281
- (178) SCHEUER, H.: Kryochirurgische Behandlung therapieresistenter Portioektopen.
Geburth.u.Frauenheilk. 32 (1972) 935-939

- (179) SCHROTT, K.M., A. SIEGEL, T. SCHMIDT: Das Verhältnis zwischen Sondengröße, Gefriereschwindigkeit und Zelltod in der Kryochirurgie.
Urologe 8 (1969) 164-167
- (180) SCHROTT, K.M.: Die Kryotherapie des heterotransplantierten menschlichen Krebses.
In: Urologische Kältetherapie, S. 11-13.
Reuter. E. Voitjch, Wien, 1970
- (181) SCHROTT, K.M., A. SIEGEL: Untersuchungen über die Gefriereschwindigkeit des neuen Kaltedüsensystems.
Urologe 9 (1970) 295-297
- (182) SCHROTT, K.M., A. SIEGEL, P. HERMANEK: Nebenwirkungen der Kryochirurgie auf große Gefäße.
Urologe 10 (1971) 73-80
- (183) SGUAZZI, A., D. BRACCO: A historical account of the technical means used in cryotherapy.
Minerva Med. 65 (1974) 3718-3722
- (184) SHERMAN, J.K., K.S. KIM: Correlation of cellular ultrastructure before freezing, while frozen, and after thawing in assessing freeze-thaw-induced injury.
Cryobiology 4 (1967) 61-74

- (185) SIGEL, A., K.M. SCHROTT: Kältebehandlung des Blasenkrebses.
Urologe 6 (1967) 190-196
- (186) SIGEL, A., K.M. SCHROTT, G. HELLER: Die Reaktion der gesunden Harnblase auf extreme Kälteläsion. Experimentelle Untersuchungen mit flüssigem Stickstoff.
Urologe 6 (1967) 312-321
- (187) SIGEL, A., K.M. SCHROTT: Die Apparatur der Kryochirurgie.
Urologe 6 (1967) 367-371
- (188) SOANES, W.A., M.J. GONDER, S. SHULMAN: Apparatus and technique for cryosurgery of the prostate.
J.Urol. 96 (1966) 508-511
- (189) SOANES, W.A., M.J. GONDER: Use of cryosurgery in prostatic cancer.
J.Urol. 99 (1968) 793-797
- (190) STAEBLER, G., A. HOFSTETTER: Komplikationsmöglichkeiten bei kältechirurgischen Eingriffen an der Prostata.
Therapiewoche 26 (1976) 4259-4260

- (191) STEFFENS, L.: Erste eigene Erfahrungen mit der Kryoprostatektomie bei Problem-patienten.
In: Haschek. Latest Develop-ments in Cryosurgery, S. 195-200.
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1972
- (192) STEFFENS, L., W. VAHLENSIECK: Neue Kryo-Therapie-Sonde mit auswechselbarer Optik zur transurethralen Behandlung von Harnblasentumoren.
Urologe 13 (1974) 119-121
- (193) STEFFENS, L.: Erste Erfahrungen mit der Kryo-therapie des Peniskarzinoms.
Therapiewoche 26 (1976) 1358-1362
- (194) STOWELL, R.E., D.E. YOUNG, E.A. ARNOLD, B.F.
TRUMP: Structural, chemical, physical and functional alterations in mamalian nucleus following dif-ferent conditions of freezing, storage and thawing.
Federation Proc. 24, Suppl.
(1965) 115-144
- (195) STRAUB, W.: Kälteanwendung in der Ophthalmo-logie.
Dtsch.Ärztebl. 1 (1971) 18-19

- (196) STUCKE, K.: Experimentelle Kryochirurgie an der Leber.
In: Latest Developments in Cryosurgery, S. 77-83.
Haschek, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1972
- (197) TAYLOR, A.C.: The effect of rate of cooling on survival of frozen tissues.
Proc.Roy.Soc.Biol. 147 (1957) 466-476
- (198) THIEL, K.H.: Prostataadenom: Kryochirurgie nur bei inoperablen Fällen.
Medical Tribune 6 (1972) Nr. 42, p. 3
- (199) TORRE, D.: Cutaneous cryosurgery.
J.Cryosurgery 1 (1968) 202-209
- (200) TORRE, D.: Cryotherapie in dermatologie.
In: Leden-Cahan. Cryogenics in Surgery, S. 500-529.
Leden. Cahan. Huber. Bern-Stuttgart-Vienna, 1971
- (201) TOWNSEND, D.E., D.R. OSTERGARD, D.L. MOYER, M. NORUM:
Comparison of freeze-thaw-induced ultrastructural changes of normal neoplastic human ectocervical epithelium.
Cryobiology 4 (1968) p. 273

- (202) TOWNSEND, D.E., D.R. OSTERGARD, G.M. LICKRISH:
Cryosurgery for benign disease
of cervix.
J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth. 78
(1971) 667-670
- (203) TOWNSEND, D.E.: Cryosurgery in gynecology.
In: Leden-Cahan. Cryogenics in
Surgery, S. 471-499.
Leden-Cahan, Huber. Bern-Stutt-
gart-Vienna, 1971
- (204) TREDWAY, D.R., D.E. TOWNSEND, R.T. UPTON: Colpos-
copy and cryosurgery in cervical
intraepithelial neoplasia.
Amer.J.Obstet.Gynec. 114 (1972)
1020-1024
- (205) TRUMP, B.F., D.E. YOUNG, E.A. ARNOLD, R.E.
STOWELL: Effects of freezing and thawing
on the structure, chemical con-
stitution and function of cyto-
plasmatic structures.
Federation Proc. 24, Suppl.
(1965) 144-168
- (206) UHLMAN: zitiert bei Duzarek (67)
- (207) VOLKER, W.: Flüssigstickstoff in der Kryo-
biologie.
Die Kälte, Heft 4 (1974) 1-7

- (208) WALDER, H.A.D.: La cryotherapie. Etude experimentale et clinique.
Neurochirurgie (Paris) 15 (1969) 241-249
- (209) WALKER, D., W.P. JORDAN, D.M. DRYLIE, G.H. MILLER:
Blood loss following cryosurgery of the prostate.
J.Urol. 100 (1968) 188-189
- (210) WALTON, A.: Cold shock of spermatozoa.
Proc.Roy.Soc.Biol. 147 (1957) 508-509
- (211) WEITZNER, G.: The treatment of endocervicitis with carbon dioxide snow (dry ice).
Amer.J.Surg. 48 (1940) 620-624
- (212) WHITE, A.C.: Possibilities of liquid air to the physician.
J.Amer.med.Ass. 36 (1901) 426-429
- (213) WILD, D.E.: Cryosurgery: Historical aspect.
Minerva Med. 65 (1974) 3722-3723
- (214) WOLFSON, R.J., R.A. CUTT: Cryosurgery in otology.
In: Leden-Cahan. Cryogenics in Surgery, S. 286-307.
Huber. Bern-Stuttgart-Vienna, 1971

- (215) WULF, K., A.P. MEMMESHEIMER: Zur Behandlung der kavernösen Hämangiome bei Kindern mit flüssigem Stickstoff.
Hautarzt, 17 (1966) 472-475
- (216) WYSS, R., V.E. ENGELER: Die kryochirurgische Behandlung von gutartigen Portioveränderungen.
Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 62 (1973) 1171-1175
- (217) YOUNG, C., J. MALVERN, G. CHAMBERLAIN: Out-patient cervical cryosurgery.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 79 (1972) 753-755
- (218) ZACARIAN, S.A., M.I. ADHAM: Cryogenic temperature studies of human skin. Temperature recordings at two millimeter human skin depth following application with liquid nitrogen.
J.Invest.Dermatol. 48 (1967) 7-10
- (219) ZACARIAN, S.A., M.I. ADHAM: Cryotherapy of cutaneous malignancy.
Cryobiology 2 (1968) 212-218

Lebenslauf

Am 10. Oktober 1949 wurde ich, Alois Beitinger in München geboren. Meine Eltern sind Dr.med. Alois Beitingger, Medizinaldirektor und Frau Margarete Beitingger, geb. Martin.

In München besuchte ich von 1955 bis 1959 die Volksschule und von 1959 bis 1960 das Wilhelmsgymnasium. 1960 zogen wir nach Ingolstadt/Donau. Dort besuchte ich von 1960 bis 1968 das Humanistische Gymnasium und legte 1968 die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1968/69 bis zum Wintersemester 1969/70 studierte ich in Würzburg Medizin. Dort legte ich 1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Vom Sommersemester 1970 bis zum Wintersemester 1973/74 setzte ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort, bestand im April 1971 die ärztliche Vorprüfung und im August 1974 das Staatsexamen.

Die Bestallung als Arzt wurde mir nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit im Oktober 1975 erteilt.

1973 habe ich meine Frau Elisabeth, geb. Leclerc, geheiratet. Am 23. Dezember 1975 wurde unser Sohn Pierre geboren.

Von November 1975 bis Januar 1977 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr als Stabsarzt.

Seit Februar 1977 arbeite ich als Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus Ingolstadt.

